



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118922193 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 08

(21) 申请号 202380029420.X

(22) 申请日 2023.02.17

(30) 优先权数据

63/311,272 2022.02.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/013294 2023.02.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/158789 EN 2023.08.24

(71) 申请人 悟而喜制药公司

地址 美国佛罗里达州

(72) 发明人 刘其才 H·N·乔希

T·麦卡利斯特

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

专利代理师 张璐 张静

(51) Int.Cl.

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 47/585 (2006.01)

A61K 47/6903 (2006.01)

权利要求书2页 说明书46页 附图2页

(54) 发明名称

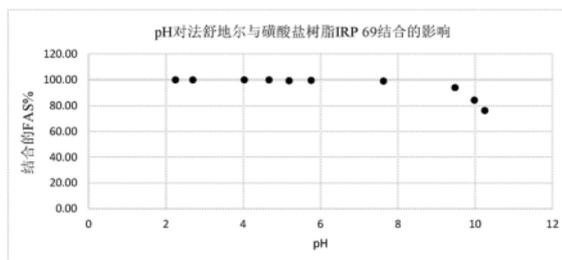
具有离子交换树脂的法舒地尔口服制剂

(57) 摘要

提供了一种口服药物组合物,其可以包括:rho激酶抑制剂,例如法舒地尔、其药学上可接受的盐、其水合物、其前药、其取代衍生物或其代谢物,或其任何组合,所述rho激酶抑制剂具有苦味;以及离子交换树脂。所述离子交换树脂可以部分地或完全地掩盖所述rho激酶抑制剂的所述苦味,从而使所述组合物更适口。所述组合物可以包括固体剂型和/或液体剂型。所述固体剂型可以包括粉末、微粒、片剂或胶囊,或其任何组合。所述组合物可以以例如足以治疗神经退行性疾病的量存在于单位剂量中。提供了一种用所述口服药物组合物治疗所述神经退行性疾病的方

CN 118922193 A

法。所述方法可以改善神经退行性疾病的症状。



1. 一种口服药物组合物,其包括:  
rho激酶抑制剂,所述rho激酶抑制剂选自由以下组成的组:法舒地尔(fasudil)、其药学上可接受的盐、其水合物、其前药、其取代衍生物、其代谢物及其任何组合;以及  
离子交换树脂。
2. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中交换树脂与法舒地尔的比率为约2.5:1至约4.5:1(w/w)。
3. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其被包装成单位剂量,其中所述单位剂量含有约60mg至约180mg的法舒地尔。
4. 根据权利要求3所述的口服药物组合物,其中所述离子交换树脂是第一掩味剂,并且所述口服药物组合物进一步包括第二掩味剂。
5. 根据权利要求4所述的口服药物组合物,其被调配成干粉、微粒或珠粒。
6. 根据权利要求4所述的口服药物组合物,其中所述第二掩味剂包括甜味剂和调味剂中的一者或两者。
7. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中至少50%的所述rho激酶抑制剂与所述离子交换树脂结合。
8. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其进一步包括所述rho激酶抑制剂和所述离子交换树脂上的包衣。
9. 根据权利要求8所述的口服药物组合物,其中所述包衣包括肠溶包衣或调控释放包衣,或两者。
10. 根据权利要求8所述的口服药物组合物,其中所述包衣包括掩味剂。
11. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其包括多个颗粒,所述多个颗粒包括所述rho激酶抑制剂和所述离子交换树脂。
12. 根据权利要求11所述的口服药物组合物,其进一步包括覆盖所述多个颗粒的包衣。
13. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中所述离子交换树脂包括阳离子交换树脂。
14. 根据权利要求13所述的口服药物组合物,其中所述阳离子交换树脂包括甲基丙烯酸和二乙烯基苯的共聚物。
15. 根据权利要求13所述的口服药物组合物,其中所述阳离子交换树脂包括波拉克林(polacrillin)。
16. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中所述离子交换树脂与所述rho激酶抑制剂的比率为约10:1至约1:10。
17. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其进一步包括树胶、保湿剂、螯合剂、抗氧化剂或防腐剂,或其任何组合。
18. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中所述口服药物组合物被调配成固体剂型。
19. 根据权利要求18所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型被调配成用于在患者的口腔、肠道或两者中吸收所述rho激酶抑制剂。
20. 根据权利要求18所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型包括粉末、微粒或膜,或其任何组合。

21. 根据权利要求18所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型包括片剂或胶囊,或两者。

22. 根据权利要求21所述的口服药物组合物,其中所述片剂包括颊含片、舌下片、咀嚼片、速溶片、泡腾片、口腔崩解片或锭剂,或其任何组合。

23. 根据权利要求18所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型包括约25mg至约170mg的所述rho激酶抑制剂。

24. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中所述口服药物组合物能够从固体剂型转化为水性组合物。

25. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中所述口服药物组合物为单位剂量的非液体药物组合物,所述单位剂量包括介于60mg与180mg之间的盐酸法舒地尔半水合物和约150mg至约810mg的阳离子交换树脂。

26. 根据权利要求25所述的口服药物组合物,其中所述单位剂量包括约150mg至约630mg的阳离子交换树脂。

27. 根据权利要求1所述的口服药物组合物,其中所述rho激酶抑制剂以足以治疗神经退行性疾病的量存在。

28. 根据权利要求27所述的口服药物组合物,其中所述神经退行性疾病包括阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、血管性痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、运动神经元病、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、多发性硬化、进行性核上性麻痹(PSP)或皮质基底节综合征(CBS),或其任何组合。

29. 一种治疗神经退行性疾病的方法,所述方法包括以足以治疗所述神经退行性疾病的量向患者施用根据权利要求27所述的组合物。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述组合物是通过在所述患者服用之前将所述组合物与食物或饮料或两者混合来施用的。

## 具有离子交换树脂的法舒地尔口服制剂

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本国际申请要求于2022年2月17日提交的美国临时专利申请第63/311,272号的权益,所述美国临时专利申请通过引用整体并入本文中。

### 背景技术

[0003] 老年人,特别是患有神经退行性疾病的老年人,可能难以坚持一致的药物方案。对于接受多药方案的患者和经历吞咽困难的患者,依从性可能进一步复杂化。对某些味道和口感以及感官知觉的强烈厌恶对此类患者而言可能是重大障碍。考虑到与药物制剂的内容物和患者两者相关的大量变量,使具有令人不愉快的味道的药物制剂适口可能需要克服重大障碍。

### 发明内容

[0004] 提供了一种口服药物组合物,其可以包括:rho激酶抑制剂、其药学上可接受的盐、其水合物、其前药、其取代衍生物或其代谢物,或其任何组合,所述rho激酶抑制剂具有苦味;以及离子交换树脂。所述rho激酶抑制剂可以包括例如法舒地尔(fasudil),例如六氢-1-(5-异喹啉磺酰基)-1H-1,4-二氮杂环庚三烯单盐酸盐半水合物,或其代谢物,或两者。例如,所述代谢物可以是羟基法舒地尔。所述离子交换树脂可以部分地或完全地掩盖所述rho激酶抑制剂的所述苦味。苦味可能伴有麻味,或者麻味可能在没有苦味的情况下存在。所述离子交换树脂在掩盖所述麻味方面可以类似地有效。所述离子交换树脂可以是第一掩味剂,并且所述口服药物组合物可以进一步包括第二掩味剂。所述第一掩味剂可以是苦味掩盖剂,并且所述第二掩味剂可以是例如非苦味掩盖剂的掩味剂。所述第二掩味剂可以包括例如甜味剂和调味剂中的一者或两者。所述口服药物组合物可以包括包衣。所述口服药物组合物可以包括固体剂型或液体剂型,或两者。所述固体剂型可以包括粉末、微粒、片剂或胶囊,或其任何组合。微粒、粉末或两者可以以喷洒剂(sprinkle)提供。公开了药学上可接受的掩味组合物,其包括例如rho激酶抑制剂(如法舒地尔(包含盐和水合物))、至少一种以掩味剂存在的树脂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0005] 本公开的口服药物组合物可以被调配成使得rho激酶抑制剂以足以治疗神经退行性疾病的量存在。神经退行性疾病可以包括例如阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、血管性痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、运动神经元病(包含肌萎缩性侧索硬化(ALS)、进行性延髓麻痹(PBP)、假性延髓麻痹、进行性肌萎缩(PMA)、原发性侧索硬化(PLS)、脊髓性肌萎缩(SMA)和单肢肌萎缩(MMA)以及类似于ALS的一些比较罕见的变体)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、多发性硬化、进行性核上性麻痹(PSP)或皮质基底节综合征(CBS),或其任何组合。本公开提供了一种治疗神经退行性疾病的方法。所述方法可以包括以足以治疗所述神经退行性疾病的量以一剂或多剂向患者施用本公开的口服药物组合物。还提供了一种方法,其包括以足以改善神经退行性疾病的症状的量以一剂或多剂向患者施用本公开的口服药物组合物。例如,症状可以包括游走、

躁动、认知障碍、焦虑、肌肉无力和/或肌肉退化、睡眠障碍、呼吸困难、睡眠呼吸暂停、抑郁、精神问题等,或其任何组合。口服药物组合物可以例如通过将所述组合物与食物或饮料或两者混合来施用。

[0006] 本公开还涵盖制造本公开的组合物的方法。本公开还提供了用于制造本公开的组合物的rho激酶抑制剂的用途,例如用于治疗一种或多种神经退行性疾病。本公开进一步提供了在本公开的组合物中用于治疗一种或多种神经退行性疾病的rho激酶抑制剂的用途。

### 附图说明

[0007] 图1描绘了法舒地尔与磺酸盐树脂的结合百分比因pH影响而变化的图。

[0008] 图2描绘了法舒地尔与波拉克林 (Polacrilin) IRP 64树脂的结合百分比因pH影响而变化的图。

[0009] 图3描绘了在两种不同条件下含法舒地尔的喷洒剂随时间变化的溶出曲线的图。

[0010] 图4描绘了法舒地尔和IRP 64树脂复合物USPII, 900mL, 50rpm的溶出。

### 具体实施方式

[0011] 本公开不限于本文所述的本公开的特定实施例,因为可以对特定实施例作出变化并且仍落入本公开和权利要求书的范围内。术语以非限制性方式使用,并且是为了描述特定实施例。除非上下文另有明确说明,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包含复数指代物。除非另外定义,否则所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0012] 如本文所使用的,当使用具体化合物的名称时,除非另有明确说明,否则所述名称应被解读为包含所述化合物的所有形式,包含游离碱(或酸)、任何盐、任何水合物、任何疏水性离子对、任何多晶型物以及其任何组合。因此,当使用法舒地尔或羟基法舒地尔(M3)时,例如,应理解,除非另有说明,否则这些术语包含游离碱、任何盐、任何水合物、任何疏水性离子对、任何多晶型物以及其任何组合。

[0013] 本公开部分地基于以下出乎意料的发现:某些rho激酶抑制剂,包含盐酸法舒地尔和主要代谢物羟基法舒地尔(M3),具有非常令人厌恶的麻木和苦味。这就需要含有掩盖这种味道的药剂的药物组合物,这样预期会增加患者的依从性。因此,提供了一种掩味组合物,其可以至少包括具有苦味的rho激酶抑制剂和掩味剂。掩味组合物可以呈任何口服剂型,包含液体(例如,增稠溶液或悬浮液)或固体(片剂、迷你片剂、胶囊、粉末或微粒)。掩味组合物的示例性形式包含溶液、悬浮液、凝胶、果胶、膜、片剂(包衣和未包衣)、迷你片剂(包衣和未包衣;含有5mg或更少活性成分)、双层片剂(包衣和未包衣)、浆液、胶囊、微粒(包衣和未包衣)、溶解片剂、多颗粒、微粒、粉末和喷雾剂。如本文所使用的,吞咽困难友好型制剂是适合于向吞咽困难患者施用的制剂。常规尺寸的片剂和胶囊(例如,含有至少10mg活性成分)被认为并非是吞咽困难友好的,因为吞咽困难的人将难以将其吞咽。吞咽困难友好型制剂的实例包含可以与食物组合的增稠液体和固体制剂,如微粒或喷洒剂。

[0014] 在某些情况下,厚度和/或持久性不足以掩味的常规膜包衣(通常含有施加在薄层中的蜡、纤维素、聚乙烯醇或类似的碱)在不存在另外的掩味剂的情况下被认为并非是经掩味的制剂。这些膜主要用于改善外观和易碎性,但如果施用于吞咽困难患者,由于吞咽问题

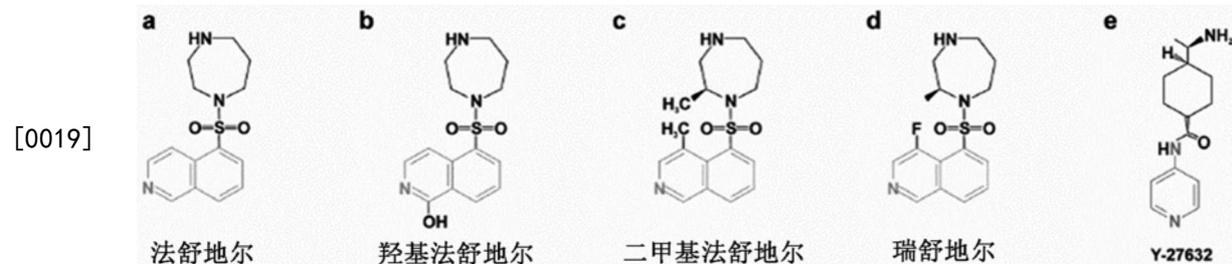
和延迟,其会在口腔中释放。此外,当患者具有吞咽困难时,经常需要将药物添加到软食(例如,酸奶、苹果酱等)中,这也为此类包衣提供了释放活性成分的机会。因此,此类膜不适合治疗吞咽困难患者,因为它们使患者暴露于任何令人厌恶的味道。因此,排除了具有此类简单膜包衣(例如,包衣片剂、珠粒或微粒)的制剂和含有在其它方面未经掩味的成分的胶囊。换句话说,将厚度和/或持久性不足以掩味并且不包含另外的掩味剂或机制的膜包衣制剂和胶囊(软或硬)被排除在本发明组合物之外,除非它们根据本公开被进一步掩味。

[0015] 可以使用任何rho激酶抑制剂或rho激酶抑制剂的组合。对rho激酶抑制剂的提及包含组合物中可以直接抑制rho激酶的化合物,以及在施用后经过一种或多种修饰后(例如,通过一种或多种酶或其它过程进行的代谢修饰)成为rho激酶抑制剂的化合物。rho激酶抑制剂可以使用任何相关机制来抑制rho激酶。例如,抑制可以是竞争性的、非竞争性的、可逆的或可逆的,或其任何组合。rho激酶抑制剂可以是组合物中唯一的活性药物成分(API),或者组合物中可以存在一种或多种另外的API。因此,排除了含有在其它方面未经掩味的成分的包衣片剂和胶囊,前提是不排除含有少于5mg活性成分的微型片剂。

[0016] rho激酶抑制剂可以抑制一个或多个种类的rho激酶。rho激酶通常是丝氨酸/苏氨酸激酶。rho激酶的实例包含rho激酶1(rho相关的含卷曲螺旋的蛋白激酶1,ROCK1,p160-ROCK)和rho激酶2(rho相关的含卷曲螺旋的蛋白激酶2,ROCK2)。rho激酶抑制剂可以抑制ROCK1或ROCK2或两者。被抑制的rho激酶可以是人rho激酶、哺乳动物rho激酶或脊椎动物rho激酶,或其任何组合。rho激酶抑制剂可以唯一地抑制人rho激酶,或者也可以抑制其它物种中的一种或多种rho激酶同源物。

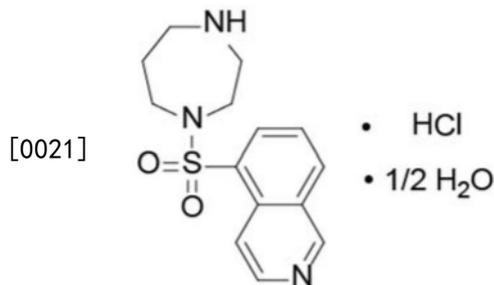
[0017] rho激酶抑制剂可以包括具有苦味的rho激酶抑制剂、其药学上可接受的盐、其水合物、其前药、其取代衍生物或其代谢物,或其任何组合。rho激酶抑制剂可以包括异喹啉环、磺酰基和高哌嗪环中的一种或多种,或一个或多个等效结构部分。例如,rho激酶抑制剂可以包括法舒地尔、其药学上可接受的盐、其水合物、其前药、其取代衍生物或其代谢物,或其任何组合。rho激酶抑制剂可以呈结晶形式或非晶形式或两者。可以使用rho激酶抑制剂的任何多晶型物或多晶型物的组合。可以使用伪多晶型物。

[0018] 法舒地尔包括异喹啉环,其通过磺酰基连接到高哌嗪环。异喹啉衍生物,如法舒地尔、其活性代谢物羟基法舒地尔(M3)、二甲基法舒地尔和瑞舒地尔,是一类可以使用的ROCK抑制剂。其它ROCK抑制剂基于4-氨基吡啶结构,例如,Y-27632(吉富制药公司(Yoshitomi Pharmaceutical))。可以使用的其它ROCK抑制剂包含例如吡啶、嘧啶、吡咯并吡啶、吡唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噻吩、苯甲酰胺、氨基咪唑、喹唑啉或硼衍生物,或其任何组合。一些示例性ROCK抑制剂如下所示:

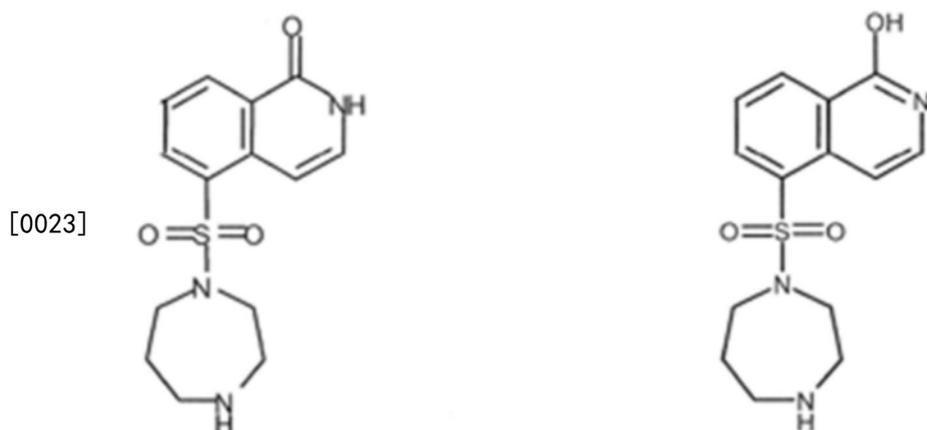


[0020] 异喹啉衍生的ROCK抑制剂的其它实例包含例如二甲基法舒地尔和瑞舒地尔。法舒地尔可以以游离碱或盐的形式存在,并且可以呈水合物,如半水合物的形式。除非另有说

明,否则对rho激酶抑制剂的提及同样适用于其游离酸或游离碱、盐、水合物、多晶型物和前药衍生物。法舒地尔可以呈六氢-1-(5-异喹啉磺酰基)-1H-1,4-二氮杂环庚三烯单盐酸盐半水合物的形式:



[0022] 在体内,法舒地尔经受肝代谢成为其活性代谢物羟基法舒地尔(亦称M3)。法舒地尔在体内基本上转化为其1-羟基(M3)代谢物。M3以两种互变异构体的形式存在,如以下所描绘:



[0024] Rho激酶抑制剂(例如,法舒地尔)包含药学上可接受的盐和水合物。盐可以通过与无机酸、有机酸或两者的反应来形成。适合的酸的实例包含盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、乙酸、马来酸、马来酸、马来酸、草酸、草酸、酒石酸、苹果酸、扁桃酸、三氟乙酸、泛酸、甲磺酸或对甲苯磺酸,或其任何组合。

[0025] 离子交换树脂可以包括阳离子交换树脂、阴离子交换树脂或两性离子交换树脂,或其任何组合。离子交换树脂可以包括单个种类的官能团。可以使用单个种类的离子交换树脂,或者可以使用不同离子交换树脂的组合。不同的离子交换树脂可以协同地起作用。离子交换树脂可以包括例如pKa不同的多个不同官能团。苦味掩盖剂可以包括阳离子交换树脂。可以使用单个种类的阳离子交换树脂,或者可以使用不同阳离子交换树脂的组合。不同的阳离子交换树脂可以协同地起作用。阳离子交换树脂可以包括具有羧酸官能团的聚合物的盐。阳离子交换树脂可以包括弱酸或其盐。阳离子交换树脂可以包括强酸或其盐。阳离子交换树脂可以包括甲基丙烯酸或苯乙烯与二乙烯基苯的共聚物。阳离子可以包括交联聚合物。阳离子交换树脂的实例包含AMBERLITE IRP 64(波拉克林,杜邦公司(DuPont)) [2-甲基-2-丙烯酸与二乙烯基苯的聚合物]、AMBERLITE IRP 69(杜邦公司)(苯乙烯和二乙烯基苯的磺化共聚物)、AMBERLITE IRP 88(波拉克林钾,杜邦公司) [2-甲基-2-丙烯酸钾盐与二乙烯基苯的聚合物]、INDION 204(印度孟买的离子交换公司(Ion Exchange)) 和INDION 234(印度孟买的离子交换公司)。可以通过甲基丙烯酸与二乙烯基苯(DVB)的共聚来制备波拉克林

树脂 (AMBERLITE IRP-64或聚克利)。然后可以通过用氢氧化钾中和该树脂来产生波拉克林钾 (AMBERLITE IRP-88)。可以产生并采用波拉克林的其它盐,例如,可以使用氢氧化钠产生波拉克林钠。表A中示出了一些离子交换树脂的实例。

[0026] 表A

商品名	通用名	官能团	单体	制造商	粒度
AMBERLITE IRP 64 (聚克利树脂; 波拉克林)	甲基丙烯酸酯-二 乙烯基苯共聚物	-COOH	甲基丙烯酸和二 乙烯基苯	杜邦公司	< 0.150 mm, NMT 1.0% < 0.075 mm, 15.0%-30.0% > 1.18 mm, NMT 70.0%
[0027] AMBERLITE IRP 69 树脂	二乙烯基苯与苯 乙烯、磺化钠盐 的共聚物 USP 名称: 聚苯乙烯磺酸钠	含-SO <sub>3</sub> H 的 Na 盐	苯乙烯、二乙烯基 苯	杜邦公司	> 0.150 mm, NMT 1.0% > 0.075 mm, 10.0%-25.0%
AMBERLITE IRP 88 (波拉 克林钾树脂)	甲基丙烯酸酯-二 乙烯基苯共聚 物, 钾盐 USP 名称: 波拉 克林钾	含 -COOH 的 K 盐	甲基丙烯酸、二乙 烯基苯	杜邦公司	< 0.150 mm, NMT 1.0% < 0.075 mm, 15.0%-30.0% > 1.18 mm, NMT 70.0%

[0028] 可以使用两种或更多种离子交换树脂的组合。例如,可以使用两种、三种、四种、五种、六种、七种、八种、九种、十种或更多种不同的离子交换树脂。当采用不同的离子交换树脂时,所述不同的离子交换树脂可以都是阳离子交换树脂,或都是阴离子交换树脂,或都是两性离子交换树脂,或者是不同类别的离子交换树脂的任何组合。如果采用两种或更多种不同的离子交换树脂,则任何两种不同的离子交换树脂之间的比率(例如第一离子交换树脂与第二离子交换树脂之间的重量比)可以为约1:100至约1:1、约1:50至约1:25、约1:25至约1:10、约1:10至约1:5、约1:5至约1:2.5、约100:1至约1:1、约50:1至约25:1、约25:1至约10:1、约5:1至约2.5:1、约1.5:1至约3:1、约2.0:1至约2.7:1或约2.5:1,或任何介于中间的比率,或任何介于中间的范围。

[0029] 所述组合物可以包括任何合适量的rho激酶抑制剂和离子交换树脂。所述组合物可以包括任何合适的离子交换树脂与rho激酶抑制剂的重量比,例如,掩味剂与rho激酶抑制剂的重量比可以为约1:100至约1:1、约1:50至约1:25、约1:25至约1:10、约1:10至约1:5、10:1至约1:10、约1:5至约1:2.5、约100:1至约1:1、约50:1至约25:1、约25:1至约10:1、约5:1至约2.5:1、约1.5:1至约3:1、约2.0:1至约2.7:1或约2.5:1,或任何介于中间的比率,或任何介于中间的范围。例如,rho激酶抑制剂与掩味剂的重量比可以为约1:1至约1:10、约1:2至约1:9、约1:3至约1.6.5、约1:3.5至约1:4、约1:3.5至约1:4.5、约1:3.3至约1:3.6、约1:3.6至约1:3.9、约1:4至约1:6、约1:4至约1:4.5、约1:4.2至约1:4.7、约1:4.5至约1.5.5、约1:4.5至约1:5、约10:1至约1:10,或任何介于中间的比率,或任何介于中间的范围。例如,rho激酶抑制剂可以包括法舒地尔,并且掩味剂可以包括可以与法舒地尔结合的树脂。

[0030] 离子交换树脂可以充当掩味剂,例如苦味掩盖剂。离子交换树脂可以部分地或完

全地掩盖rho激酶抑制剂的苦味。离子交换树脂可以是第一掩味剂,并且口服药物组合物可以进一步包括第二掩味剂。第一掩味剂可以是苦味掩盖剂,并且第二掩味剂可以是例如非苦味掩盖剂的掩味剂。第一掩味剂和第二掩味剂两者都可以是苦味掩盖剂。第二掩味剂可以包括例如甜味剂和调味剂中的一者或两者。

[0031] 如本文所使用的,“掩味剂”是药学上可接受的药剂,其可以掩盖rho激酶抑制剂的苦味、口服药物组合物中存在的其它令人不愉快的味道或其任何组合。口服药物组合物中可以存在一种或多种掩味剂。当存在多于一种掩味剂时,掩味剂可以通过相同或不同的机制起作用以掩盖rho激酶抑制剂的苦味,或口服药物组合物中存在的其它令人不愉快的味道,或两者。多种掩味剂可以协同地起作用。掩味剂可以例如通过与rho激酶抑制剂结合或阻断患者的苦味受体来直接针对rho激酶抑制剂的苦味。此类直接针对苦味的掩味剂可称为苦味掩盖剂。掩味剂可以通过分散患者对苦味的感知,例如使用甜味剂或调味剂或两者来间接地针对rho激酶抑制剂的苦味。掩味可以是部分或完整的。掩味剂可以以足以基本上中和苦味的量存在于组合物中。基本上中和可以实质上完全中和苦味,或者仍然可以感知到苦味,但其中组合物单独或与其它成分组合时仍然是适口的。相对于rho激酶抑制剂,掩味剂可以以足够的量存在,以使组合物更适口,尽管一些令人厌恶的味道可能保留,但不足以阻止患者服用所述组合物。然而,令人厌恶的味道可以降低到可以在安慰剂对照研究中使用所述组合物的水平,使得患者无法辨别具有或不具有rho激酶抑制剂的相同组合物之间的差异。

[0032] 对于苦味和掩味,味觉者群体可以包含平均味觉者、超级味觉者和无味觉者中的一者或多者。味觉者群体可以实质上包括全部或唯一地包括超级味觉者,例如以提供不受施用组合物的患者影响的具有可接受的适口性的水性组合物。可以基于味觉者以定性方式或以定量方式或两者检测一种或多种化合物的能力来表征味觉者。组合物的rho激酶抑制剂可以单独使用,或者可替代地用一种或多种其它化合物代替,或者与一种或多种其它化合物组合使用以进行味道测试。可以基于对例如苯基硫脲(PTC)或6-正丙基硫代尿嘧啶或两者的感知来表征味觉者。可以基于由一个或多个味觉受体限定的遗传谱来表征味觉者。遗传谱可以基于一个或多个味觉受体基因的一个或多个等位基因。一个或多个味觉受体可以包括一个或多个2型家族味觉受体(T2R)。一个或多个味觉受体可以包括例如TAS2R38基因。等位基因可以包括与味觉受体基因相关的一种或多种多态性,例如,TAS2R38基因中的一种或多种多态性。等位基因可以包括与味觉受体基因相关的一种或多种单倍型,例如,TAS2R38基因中的一种或多种多态性。多态性可以包括单核苷酸多态性(SNP)。SNP的三个实例包含145C>G(Pro49Ala)、785C>T(Ala262Val)和886G>A(Val296Iso)。基于SNP的TAS2R38等位基因可以帮助确定味觉者对苦味的敏感性。PAV(脯氨酸、丙氨酸、缬氨酸)TAS2R38单倍型可以作为超级味觉者与苦味敏感性相关。AVI(丙氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)TAS2R38单倍型可以作为无味觉者变异与苦味不敏感性相关。就苦味而言,PAV纯合型味觉者(PAV/PAV)可以归类为超级味觉者。就苦味而言,PAV杂合型味觉者(PAV/AVI)可以归类为(一般)味觉者。就苦味而言,AVI纯合型味觉者(AVI/AVI)可以归类为无味觉者。

[0033] 制剂中游离的未结合rho激酶抑制剂的量可以小于味觉阈值。在存在结合rho激酶抑制剂的药剂的情况下,通常未结合的rho激酶抑制剂以不超过味觉阈值的约三倍的量存在。在比味觉阈值高至多约一倍的范围内,即使没有另外的掩味,味道也通常是适口的,但

可感知。在比味觉阈值高至多约两倍的范围内,味道是可忍受的并且不太适口。在高于味觉阈值三倍时,在没有某种掩味的情况下味道开始变得令人厌恶。例如,对于大多数人而言,盐酸法舒地尔的味觉阈值浓度在0.1-0.4mg/mL的范围内(所述范围考虑了“超级”味觉者和“一般”味觉者)。因此,含有法舒地尔的液体制剂通常不需要在低于此阈值的浓度下掩盖味道。掩味液体制剂的示例性最小法舒地尔浓度包含0.1mg/mL、0.2mg/ml、0.3mg/ml和0.4mg/mL。类似地,羟基法舒地尔(M3)的味觉阈值在约0.3mg/mL至约0.75mg/mL的范围内,并且因此掩味液体羟基法舒地尔制剂的示例性最小羟基法舒地尔浓度为0.3mg/ml、0.4mg/ml、0.5mg/ml、0.6mg/mL和0.75mg/mL。羟基法舒地尔的味觉阈值可以为例如约0.7mg/mL至约0.9mg/mL。上清液中羟基法舒地尔的量可以为例如小于约3mg/mL以实现适口性。当评估含有结合rho激酶抑制剂的药剂的制剂的潜在适口性时,未结合量(对适口性的指示)通常应低于味觉阈值三倍,对于法舒地尔为大约1mg/ml,并且对于羟基法舒地尔为2.25mg/ml。

[0034] 掩味剂可以包括苦味掩盖剂。如本文所使用的,“苦味掩盖剂”是指被配置成直接针对或以其它方式阻断rho激酶抑制剂的苦味的掩味剂,例如,通过结合rho激酶抑制剂并防止其与味觉受体相互作用,或结合口腔中的苦味受体并防止其与rho激酶抑制剂结合。苦味掩盖剂可以包括单个类型的分子或不同分子的组合,所述分子或不同分子的组合共同掩盖rho激酶抑制剂的苦味。不同的苦味掩盖剂可以利用相同、类似或不同的作用机制。苦味掩盖剂可以使用任何合适的机制来掩盖苦味。例如,苦味掩盖剂可以结合或以其它方式修饰rho激酶抑制剂。苦味掩盖剂(例如离子交换树脂,如阳离子交换树脂)可以结合rho激酶抑制剂。离子交换树脂可以结合少于50%的rho激酶抑制剂。离子交换树脂可以结合至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或约100%的rho激酶抑制剂,或任何介于中间的百分比,或任何介于其间的百分比。与苦味掩盖剂结合的rho激酶抑制剂越多,掩味就可能越有效。可以添加足够的苦味掩盖剂以将未结合的rho激酶抑制剂的浓度降低到接近或低于味觉阈值的水平。

[0035] 某些苦味掩盖剂可以阻断或以其它方式直接抑制苦味受体;此类苦味掩盖剂被称为“苦味阻断剂”。苦味阻断剂的实例包含乙酸钠、葡萄糖酸钠和5'-单磷酸腺苷。组合中可以存在单个种类的苦味掩盖剂。组合可以包括两个或更多个不同种类的苦味掩盖剂的组合。多个种类的苦味掩盖剂可以在其掩盖rho激酶抑制剂的苦味的能力上加成地或协同地起作用。苦味掩盖剂与一种或多种其它掩味剂之间可以存在协同作用。多种掩味剂可以协同地起作用。环糊精,尤其是 $\beta$ -环糊精,如羟丙基- $\beta$ -环糊精和磺丁基醚- $\beta$ -环糊精,表示可以与rho激酶抑制剂复合从而防止其与味觉受体相互作用的另一类此类苦味掩盖剂。离子聚合物(例如,海藻酸,一种线性离子聚合物)是此类苦味掩盖剂的另一实例。卡波姆是此类苦味掩盖剂的另一实例。

[0036] 掩味剂可以包括甜味剂和调味剂中的一者或两者。可以使用任何数量和任何种类的甜味剂。甜味剂可以包括一种或多种糖浆。甜味剂可以包括糖和人工甜味剂中的一者或两者。例如,糖可以包括糖醇。糖可以包括葡萄糖、果糖、半乳糖、赤藓糖醇、蔗糖、乳糖、甘露糖、棉子糖或右旋糖,或其任何组合。甜味剂可以包括天然甜味剂或人工甜味剂或两者。天然甜味剂可以包括例如甜菊糖或另一种甜菊糖苷。人工甜味剂可以包括阿斯巴甜、三氯蔗糖、乙酰磺胺酸钾、糖精或木糖醇,或其任一种的盐,或其任何组合。甜味剂可以包括低卡路里或零卡路里甜味剂;低卡路里是与蔗糖的卡路里含量进行比较的。可以使用任何数量和

任何种类的调味剂。调味剂可以包括天然调味剂或人工调味剂或两者。调味剂可以是水果或水果样调味剂,例如,樱桃、草莓、蓝莓、香蕉、橙子、柠檬、酸橙、柑橘或芒果,或其任何组合。调味剂可以是香料或具有类似香料味的化合物。调味剂的其它实例包括香草、巧克力、肉桂、薄荷醇、薄荷、留兰香或胡椒薄荷,或其任何组合。组合物可以包括着色剂或着色剂的组合。可以选择一种或多种着色剂来补充组合物的一种或多种调味剂,并帮助提高依从性。

[0037] 口服药物组合物可以包括保湿剂,例如,海藻酸铵、环甲硅油、甘油、聚右旋糖、丙二醇、透明质酸钠、乳酸钠、山梨醇、海藻糖、三醋精、三乙醇胺或木糖醇,或其任何组合。组合物可以包括螯合剂、抗氧化剂或防腐剂,或其任何组合。本公开的组合物可以包括防腐剂。示例性防腐剂包含抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原生动物防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其防腐剂。防腐剂可以是抗氧化剂。防腐剂可以是螯合剂。示例性抗氧化剂包含 $\alpha$ 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。示例性螯合剂包含乙二胺四乙酸(EDTA)以及其盐和水合物(例如,依地酸钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸钙钠、依地酸二钾等)、柠檬酸以及其盐和水合物(例如,柠檬酸一水合物)、富马酸以及其盐和水合物、苹果酸以及其盐和水合物、磷酸以及其盐和水合物以及酒石酸以及其盐和水合物。示例性抗微生物防腐剂包含苯扎氯铵、苜索氯铵、苯甲醇、对羟基苯甲酸酯(例如,对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸丙酯以及其混合物)、山梨酸、溴硝醇、西曲溴铵、氯化十六烷基吡啶、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0038] 口服药物组合物可以包括固体剂型或液体剂型,或两者。固体剂型可以被调配成针对或以其它方式促进rho激酶抑制剂在沿着患者消化道的一个或多个所期望的位置的吸收。例如,可以将固体剂型调配成用于在患者的口腔或胃肠道的其它地方(如肠道)吸收部分或全部rho激酶抑制剂。离子交换树脂的单独存在或与其它掩味剂(例如,苦味掩盖剂)的组合存在可以有助于此类固体剂型的适口性。固体剂型可以包括粉末、微粒、膜、片剂或胶囊,或其任何组合。所述片剂可以包括颊含片、舌下片、咀嚼片、泡腾片、口腔崩解片(ODT)、速溶片(FDT)或锭剂,或其任何组合。粉末制剂可以是喷洒剂或读取到悬浮粉末。

[0039] 片剂可以包括rho激酶抑制剂和离子交换树脂以及一种或多种赋形剂,例如稀释剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、粘合剂、保湿剂、吸收剂、助流剂和增溶剂中的一者或多者。片剂可以是压缩片剂。片剂的组成可以是均匀的或不均匀的。例如,片剂可以是多层片剂。胶囊可以在壳(例如,包括明胶的壳)内包括rho激酶抑制剂和离子交换树脂。明胶胶囊可以包括硬明胶或软明胶,或两者。胶囊可以被认为与本公开的液体剂型组合的固体剂型;所述胶囊包围rho激酶抑制剂和离子交换树脂的液体组合物。胶囊可以包括与片剂相同或相似的赋形剂。片剂和胶囊可以包括本公开的粉末或微粒,或两者。

[0040] 粉末可以包括rho激酶抑制剂和离子交换树脂。粉末还可以包括一种或多种赋形剂,例如,所描述的用于片剂和胶囊的赋形剂。粉末可以被称为干粉,并且仍然具有水分含量,尽管水分含量低。水分含量可以根据储存条件和粉末中存在的特定组分以及其相应的吸湿特性或干燥特性而变化。可以将粉末调配成直接施用于口腔或通过食物或饮料或两者间接施用。粉末可以是细分的粉末。粉末可以是粉状糖浆。粉末可以是被调配成使用吹入器

施用的吹入剂。粉末可以具有任何期望的尺寸,例如,美国药典(USP)尺寸:非常粗(8号)、粗(20号)、适度粗(40号)、细(60号)和非常细(80号)。可以使用任何合适的方法(例如,干法造粒或湿法造粒)将粉末制成微粒。微粒可以包括制成更大尺寸颗粒的粉末。微粒可以包括例如泡腾微粒。微粒可以包括适合于填充片剂、胶囊或两者的微粒。微粒可以适合于与食物或饮料混合。

[0041] 口服药物组合物可以包括分离的颗粒、或聚集的颗粒,或两者。在给定的口服药物组合物中,颗粒可以是干的或湿的。颗粒可以包括粉末或微粒,或两者。颗粒可以具有任何合适的尺寸、平均尺寸或尺寸分布。例如,颗粒的平均长度或直径可以为小于约0.5nm、约0.5nm至约500mm、约1.0 $\mu$ m至约1.0mm、约10 $\mu$ m至约100 $\mu$ m、约25 $\mu$ m至约750 $\mu$ m、约50 $\mu$ m至约500 $\mu$ m、约100 $\mu$ m至约350 $\mu$ m、约60 $\mu$ m至约600 $\mu$ m、约75 $\mu$ m至约150 $\mu$ m、约300 $\mu$ m至约900 $\mu$ m、约400 $\mu$ m至约800 $\mu$ m、约90 $\mu$ m至约90mm、约125 $\mu$ m至约75mm、约250 $\mu$ m至约50mm、约500 $\mu$ m至约25mm、约750 $\mu$ m至约10mm、约1.0mm至约5mm、约1.0mm至约500mm、约10mm至约350mm、约25mm至约250mm、约50mm至约125mm、约75mm至约100mm或大于约500mm,或任何介于其间的值,或任何介于中间的值范围。任何百分比的颗粒可以具有此类值或范围,任何百分比的颗粒可以低于此类值,或任何百分比的颗粒可以高于此类范围,或其任何组合。例如,百分比可以为约1.0%、约5.0%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约80%、约85%、约90%、约95%、约98%、约99%或约100%,或任何介于其间的百分比,或任何介于其间的范围,或其任何组合。例如,百分比可以小于1.0%、约1.0%至约100%、约5%至约95%、约10%至约90%、约20%至约80%、约25%至约75%、约30%至约60%、约0.5%至约50%、约50%至约100%、约75%至约100%、约90%至约100%、约95%至约100%或约99%至约100%。此类百分比和范围也可以指一个或多个其它颗粒参数,例如质量、重量、表面积、密度和 $\zeta$ 值。

[0042] 可以使用任何合适的方法(例如激光衍射法,如动态光散射)测量颗粒参数。可以使用电泳光散射。可以使用一个或多个不同孔径尺寸的筛。可以使用显微镜。可以使用任何合适的度量、方法或装置测量粒度。粒度可以被定义或近似为等效球体和对应的直径,其中等效球体共享实际颗粒的特性(如体积或质量或两者)。等效球体模型的实例包含具有相同最大长度( $d_{\text{最大}}$ )、相同最小长度( $d_{\text{最小}}$ )、相同重量( $d_w$ )、相同体积( $d_v$ )、相同表面积( $d_s$ )、相同筛孔通道( $d_{\text{筛}}$ )和相同沉降率( $d_{\text{sed}}$ )的球体。粒度分布可以基于加权分布、数量加权分布、体积加权分布和强度加权分布中的一者或多者。平均粒度可以指平均值、中间值或众数,或其任何组合。平均值的实例包含数长平均值、表面积矩平均值和体积矩平均值。粒度分布可以被定义为百分位数。例如,百分位数可以是“X”、“a”和“B”的乘积,其中“X”是所选定的参数(如直径);“a”是如数量(n)、体积(v)或强度(i)等分布;并且“B”是低于给定粒度的颗粒样品的百分比。百分位数的实例包含Dv10、Dv50和Dv90。

[0043] 颗粒形状可以用长宽比—宽度:长度来表征。颗粒形状可以通过颗粒轮廓的形状来表征。圆形度或球形度或两者都可以用来表征颗粒形状。颗粒对称性可以使用峰度来测量。可以测量颗粒的偏斜度。颗粒可以通过其纹理(例如平滑度或粗糙度)来定义。颗粒的 $\zeta$ 电势可用于表征颗粒,其中 $\zeta$ 电势是液体悬浮液中颗粒之间静电或电荷排斥或吸引的定量量度。

[0044] 在制造本公开的口服药物组合物时,可以使用研磨来减小颗粒的尺寸,或通过造

粒来增大颗粒的尺寸,或同时使用这两种方法。可以例如通过喷射研磨、锤研磨、或流体能量研磨或其任何组合对颗粒进行微粉化。喷雾干燥可以使用振动、动能和压力中的一者或多者来微粉化颗粒。可以采用低温、沉淀、超声和乳液的超临界流体萃取中的一者或多者。低温可以包括喷雾冷冻成液体或喷雾冷冻干燥,或两者。

[0045] 可以采用一种或多种造粒方法,例如干法造粒、湿法造粒或微波真空造粒,或其任何组合。可以采用干法造粒。流化床造粒设备可以包括空气处理单元、废气涡轮机、废气过滤器、加工区和产物排放子系统。加工区可以包括干燥器、造粒机和喷嘴中的一者或多者。可以将粉末造粒,然后用流化空气干燥。可以将共混粉末添加到流化床造粒机的碗中。在碗的底部,可以用空气流化粉末,使用足够高的速度来支撑粉末的重量可以保持颗粒运动。在干法造粒期间可以使用辊压实机。可以使用干燥的颗粒包衣。

[0046] 可以采用湿法造粒,例如高剪切湿法造粒。可以产生并监测摆动、索状、毛细管和液滴移动流动状态中的一种或多种。移动流动状态可以通过在形成期间控制微粒孔隙中的液体含量来调节。可以例如使用高粘度造粒溶液产生稳定的液膜。可以使用高剪切造粒机来混合粉末,或对所述粉末进行造粒,或进行所述两者。在流化床造粒中,可以使用一种或多种造粒模式,例如顶部喷雾、底部喷雾和切向喷雾模式。可以设置或改变任何合适的参数,例如喷雾速率、液滴尺寸、雾化喷雾压力、入口空气温度、露点和流化空气体积中的一者或多者。参数可以包括以下中的一者或多者:流化空气流速、入口空气温度、湿度、造粒溶液流速、粘合剂溶液流速、粘合剂溶液雾化压力、粘合剂溶液体积、喷嘴尺寸和喷嘴高度。可以调节气流体积和干燥速率以实现目标微粒尺寸。粘合剂、液体或两者可以用于形成微粒。液体可以是在干燥期间可去除的挥发性溶剂。溶剂的实例包含以下中的一者或多者:水、乙醇和异丙醇。

[0047] 口服药物组合物可以包括包衣。包衣可以位于rho激酶抑制剂和离子交换树脂上,例如在rho激酶抑制剂和离子交换树脂的复合物上。包衣可以覆盖小于约10%、约10%至100%、约15%至约99%、约20%至约95%、约25%至约90%、约30%至约85%、约40%至约75%、或约50%至约60%、或任何介于中间的百分比或百分比范围的rho激酶抑制剂和离子交换树脂。包衣可以包括肠溶包衣或调控释放包衣,或两者。包衣可以包括掩味剂,例如苦味掩盖剂、甜味剂或调味剂,或其任何组合。基于相对于与rho激酶抑制剂结合的离子交换树脂的重量/重量(w/w),包衣可以包括小于约10%、约10%至100%、约15%至约99%、约20%至约95%、约25%至约90%、约30%至约85%、约40%至约75%、或约50%至约60%、或任何介于中间的百分比或百分比范围的rho激酶抑制剂和离子交换树脂。

[0048] 口服药物组合物可以包括多个颗粒,所述多个颗粒包括rho激酶抑制剂和离子交换树脂。所述多个颗粒可以包括例如粉末或微粒,或两者。粉末或微粒或两者可以用于食物或饮料的喷洒剂形式提供。口服药物组合物可以包括覆盖所述多个颗粒的包衣。颗粒可以单独包衣,或大量一起包衣,或以所述两种形式包衣。包衣可以包括着色剂、图案、符号或文字,或其任何组合。口服药物组合物可以包括一种或多种包衣剂,例如柠檬酸乙酰三丁酯、柠檬酸乙酰三乙酯、碳酸钙、羧甲基纤维素钠、巴西棕榈蜡、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、鲸蜡醇、壳聚糖、乙基纤维素、果糖、明胶、甘油、山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(hypromellose)、邻苯二甲酸羟丙甲纤维素、异麦芽酮糖醇、乳胶颗粒、液体葡萄糖、麦芽糖醇、麦芽糊精、甲基

纤维素、微晶蜡、石蜡、泊洛沙姆、聚右旋糖、聚乙二醇、聚乙酸乙烯酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇、氯化钾、聚维酮、虫胶、硬脂酸、蔗糖、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、香草醛、白蜡、木糖醇、黄蜡或玉米蛋白,或其任何组合。

[0049] 流化床系统和方法可以用于对颗粒或微粒或两者进行包衣。包衣系统和方法、流化床或其它形式的实例包含水基包衣、热熔包衣、超临界流体包衣、蒸气包衣、静电包衣、旋转/离心包衣、磁辅助冲击包衣(MAIC)、混合机、 $\theta$ 组合器(theta composer)、机械融合、球化、化学气相沉积(CVD)和原子层沉积(ALD)系统和方法。可以使用湿颗粒包衣。可以使用任何合适的包衣材料,例如一种或多种聚合物。聚合物可以包括以下中的一种或多种:均聚物、共聚物、嵌段共聚物、无规共聚物、梯度共聚物、接枝共聚物、统计共聚物、交替共聚物、立构嵌段共聚物和交联聚合物。

[0050] 可以在口服药物组合物中使用任何合适的赋形剂或赋形剂的组合。可以使用任何合适的稀释剂或稀释剂的组合,例如海藻酸铵、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素、乙酸纤维素、可压缩糖、糖粉、葡萄糖结合剂(dextrates)、糊精、右旋糖、赤藓糖醇、乙基纤维素、果糖、富马酸、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化植物油、异麦芽酮糖醇、高岭土、乳糖醇、乳糖、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、麦芽糖、甘露醇、甘油三酯、微晶纤维素、聚右旋糖、聚甲基丙烯酸酯、西甲硅油、海藻酸钠、氯化钠、山梨醇、淀粉、蔗糖、糖球、磺丁基醚 $\beta$ -环糊精、滑石、黄耆胶、海藻糖或木糖醇,或其任何组合。可以使用任何合适的崩解剂或崩解剂的组合,例如海藻酸、海藻酸钙、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、纤维素、壳聚糖、二氧化硅胶体、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、多库酯钠、瓜尔胶、羟丙基纤维素、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾(polacrillin potassium)、聚维酮、海藻酸钠、羟乙酸淀粉钠或淀粉,或其任何组合。可以使用任何合适的润滑剂或润滑剂的组合,例如硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、轻质矿物油、硬脂酸镁、甘油三酯、矿物油、肉豆蔻酸、棕榈酸、泊洛沙姆、聚乙二醇、苯甲酸钾、苯甲酸钠、氯化钠、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石或硬脂酸锌,或其任何组合。

[0051] 可以使用任何合适的粘合剂或粘合剂的组合,例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、卡波姆、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、邻苯二甲酸乙酸纤维素、角豆胶、壳聚糖、糖粉、共聚维酮、棉籽油、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、明胶、山嵛酸甘油酯、瓜尔胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素、菊粉、乳糖、液体葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、麦芽糖、甲基纤维素、微晶纤维素、泊洛沙姆、聚卡波非、聚右旋糖、聚环氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮、海藻酸钠、淀粉、硬脂酸、蔗糖、葵花籽油或玉米蛋白,或其任何组合。可以使用任何合适的助流剂或助流剂的组合,例如磷酸三钙、硅酸钙、粉末状纤维素、二氧化硅胶体、硅酸镁、三硅酸镁、二氧化硅、淀粉或滑石,或其任何组合。可以使用任何合适的增溶剂或增溶剂的组合,例如苯扎氯铵、苜蓿素氯铵、苯甲醇、苯甲酸苄酯、氯化十六烷基吡啶、环糊精、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、葡甲胺、泊洛沙姆、聚乙烷基醚、聚氧乙烷基醚、聚氧乙烷蓖麻油、聚氧乙烷脱水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烷硬脂酸酯、聚维酮、2-吡咯烷酮、碳酸氢钠、脱水山梨醇酯、硬脂酸或磺丁基醚 $\beta$ -环糊精,或其任何组合。

[0052] 口服药物组合物可以包括一种或多种合适的控释剂,例如,柠檬酸乙酰三丁酯、柠檬酸乙酰三乙酯、脂肪族聚酯、膨润土生物可降解聚合物、卡波姆、角叉菜胶、乙酸纤维素、

邻苯二甲酸乙酸纤维素、角豆胶、鲸蜡醇、鲸蜡酯蜡、壳聚糖、癸二酸二丁酯、乙基纤维素、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、瓜尔胶、氢化植物油、羟丙基纤维素、乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、棕榈酸异丙酯、硅酸镁铝、氧化镁、甲基纤维素、微晶蜡、石蜡、花生油、波拉克林钾、聚卡波非、聚环氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、氯化钾、聚维酮、芝麻油、碳酸氢钠、氯化钠、硬脂酸、硬脂醇、滑石、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、氨基甲酸乙酯水凝胶、白蜡、黄原胶、黄蜡、聚乙酸乙烯酯或玉米蛋白,或其任何组合。

[0053] 口服药物组合物可以包括水性组合物。水性组合物可以包括溶液、悬浮液、乳液、凝胶或胶体,或其任何组合。水性组合物可以包括单相或多相。水性组合物可以是酞剂。水性组合物可以是糖浆。水可以是存在于水性组合物中的唯一溶剂。水性组合物中可以存在一种或多种另外的溶剂。另外的溶剂可以包括例如乙醇、甘油、丙二醇或聚乙二醇,或其任何组合。水性组合物的一种或多种组分可以在溶液中。可以将水性组合物干燥、冻干、浓缩、乳化、共混或胶囊化或其任何组合,以形成本公开的固体剂型。

[0054] 同一水溶液的一种或多种组分可以悬浮。在混合、摇动、涡旋、声处理或其它搅拌之后,悬浮液中的组分可以在悬浮液中保持少于约10秒、约10秒至约10年、约30秒至约5年、约1.0分钟至约2.5年、约2.0分钟至约1.5年、约5.0分钟至约1.0年、约10分钟至约8个月、约20分钟至约6个月、约30分钟至约3个月、约1.0小时至约1.0个月、约3.0小时至约30天、约6.0小时至约3周、约12小时至约2.0周、约1.0天至约1.0周、约3天或超过10.0年,或介于其间的任何时段,或介于其间的任何范围。可以在任何合适的温度下制备、储存或施用水性组合物。例如,所述温度可以低于约-20°C、约-20°C至约100°C、约-10°C至约75°C、约0°C至约60°C、约5°C至约50°C、约10°C至约40°C、约15°C至约30°C、约20°C至约25°C或约环境温度,或介于其间的任何温度,或介于其间的任何范围。组合物可以在受控室温下储存,例如,在20°C至30°C的范围内储存。可以将水性组合物冻干并稍后复原。可以将水性组合物浓缩并稍后稀释。

[0055] 口服药物组合物可以包括一种或多种悬浮剂。悬浮剂是当组合物被调配成水性组合物时帮助组合物的一种或多种组分悬浮的药剂。悬浮剂还可以具有一种或多种其它功能。悬浮剂可以包括例如粘度调节剂或分散剂。粘度调节剂可以包括例如增稠剂(稠化剂)或稀释剂或两者。悬浮剂可以包括纤维素或其衍生物,例如,纤维素醚或纤维素酯或两者。可以采用一种或多种润湿剂。纤维素醚可以包括一种或多种纤维素醚。纤维素醚可以包括例如甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基甲基纤维素(HEMC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)或羧甲基纤维素钠(NaCMC),或其任何组合。纤维素酯可以包括一种或多种纤维素酯。纤维素酯可以包括例如包括约一个至约六个碳的一种或多种酸的酯。纤维素酯可以包括例如乙酸纤维素、丙酸纤维素、丁酸纤维素、硝酸纤维素、磷酸纤维素或硫酸纤维素,或其任何组合。

[0056] 悬浮剂可以包括一种或多种非纤维素多糖。例如,非纤维素多糖可以包括一种或多种树胶。非纤维素多糖可以包括戊糖、己糖或两者。非纤维素多糖可以包括一个或多个种类的单糖。非纤维素多糖可以包括葡萄糖、甘露糖和葡萄糖醛酸中的两种或更多种。非纤维素多糖可以包括重复亚基,所述重复亚基包括两个葡萄糖残基、两个甘露糖残基和一个葡萄糖醛酸残基。非纤维素多糖可以包括一种或多种树胶。树胶可以包括合成树胶或天然树

胶或两者。树胶可以包括瓜尔胶(guar gum)、茄替胶(ghatti gum)、刺梧桐胶(karaya gum)、卡雅楝胶(khaya gum)、黄蓍胶(tragacanth gum)、角叉菜胶(carrageenan)、阿拉伯胶(acacia gum)、合欢树胶(albizi gum)、扁桃胶(almond gum)、巴拉树胶(bhara gum)、角豆胶(carob gum)、腰果胶(cashew gum)、安息香胶(benjamin gum)、乳香胶(olibanum gum)、结冷胶(gellan gum)、刺槐豆胶(locust bean gum)、普鲁兰胶(pullulan gum)、磷酸甘露胶(phosphomannan gum)、小核菌胶(scleroglucan gum)、罗望子胶(tamarind gum)、黄原胶(xanthan gum)、藻酸盐、淀粉、糊精或果胶,或其任何组合。悬浮剂可以包括一种或多种含吡咯烷酮的聚合物。含吡咯烷酮的聚合物可以包括交联的含吡咯烷酮的聚合物。含吡咯烷酮的聚合物可以包括聚维酮、共聚维酮或交聚维酮,或其任何组合。悬浮剂可以包括膨润土、硬脂酸钙、卡波姆、二氧化硅胶体、明胶、高岭土、硅酸镁铝、甘油单酯、甘油二酯、甘油三酯、聚卡波非、聚乙二醇或油中的一种或多种,或其任何组合。

[0057] 组合物可以包括任何数量的不同悬浮剂。例如,组合物可以包括一种、两种、三种、四种、五种、六种或更多种不同的悬浮剂。组合物可以包括第一悬浮剂和第二悬浮剂。第一悬浮剂可以包括例如纤维素醚,并且第二悬浮剂可以包括例如非纤维素多糖。组合物可以包括任何合适量的第一悬浮剂和第二悬浮剂。组合物可以包括任何合适的第一悬浮剂与第二悬浮剂的比率,例如,第一悬浮剂与第二悬浮剂的重量比可以为约1:100至约1:1、约1:50至约1:25、约1:25至约1:10、约1:10至约1:5、约1:5至约1:2.5、约100:1至约1:1、约50:1至约25:1、约25:1至约10:1、约5:1至约2.5:1、约1.5:1至约3:1、约2.0:1至约2.7:1或约2.5:1,或任何介于中间的比率,或任何介于中间的范围。

[0058] 可以缓冲水性组合物以抵抗或最小化pH的变化。例如,水性组合物或其它组合物可以包括缓冲剂。示例性缓冲剂包含柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、乙酰丙酸钙、戊酸、二元磷酸钙、磷酸、三元磷酸钙、氢氧化磷酸钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、二元磷酸钾、一元磷酸钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、二元磷酸钠、一元磷酸钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)或乙醇,或其任何组合。水性组合物的pH可以为小于约4.0、大于约10.0、约4.0至约10.0、约5.0至约8.0、约5.5至约7.5、约6.0至约7.0、约6.2至约6.8或约6.3至约6.5,或介于其间的任何值、或介于其间的任何范围。水性组合物的pH可以影响rho激酶抑制剂的苦味,并且进而影响味觉阈值浓度。pH可以是微酸性的以帮助提高适口性。

[0059] 水性组合物可以被调配成水包油乳液、油包水乳液或两者。水性组合物的一种或多种组分可以在乳液的水相中。同一水溶液的一种或多种组分可以在乳剂的油相中。水性组合物可以包括乳化剂。乳化剂可以包括一种或多种悬浮剂。乳化剂可以包括例如阴离子乳化蜡、硬脂酸钙、卡波姆、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、胆固醇、二乙醇胺、乙二醇棕榈酸酯、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、锂皂石、羊毛脂、月桂酸、卵磷脂、亚油酸、甘油三酯、矿物油、磷酸二氢钠、单乙醇胺、肉豆蔻酸、非离子乳化蜡、辛基十二烷醇、油酸、油醇、棕榈酸、聚卡波非、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、聚氧乙烯硬脂酸酯、皂苷、自乳化单硬脂酸甘油酯、硼酸钠、柠檬酸钠二水合物、月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇酯、硬脂酸或三乙醇胺,或其任何组合。

[0060] 水性组合物可以被调配成凝胶。可以使用一种或多种胶凝剂,例如,硬脂酸铝、硅酸钙、卡波姆、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、壳聚糖、二氧化硅胶体、明胶、单油酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、瓜尔胶、羟乙基纤维素、微晶纤维素、果胶、聚乙烯烷基醚、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、碳酸丙烯酯、抗坏血酸钠、海藻酸钠、山梨醇、氨基甲酸乙酯或乙酸锌,或其任何组合。凝胶可以具有任何期望的粘度。本文所述的凝胶或其它组合物可以是触变的。

[0061] rho激酶抑制剂可以以允许每剂施用合理体积的水性组合物的浓度存在。例如,rho激酶抑制剂可以以下列量存在:水性组合物的约0.1%w/v至约10%w/v、约0.25%w/v至约4.0%w/v、约0.33%w/v至约3.0%w/v、约0.5%w/v至约5.0%w/v、约1.0%w/v至约2.5%w/v、约1.0%w/v至约4.9%w/v、约1.0%w/v至约3.0%w/v、约1.2%w/v至约1.8%w/v、约1.5%w/v至约2.0%w/v,或任何介于中间的百分比,或任何介于中间的范围。味觉阈值浓度还可以对应于一个或多个这些百分比或范围。单剂量的合理体积可以为小于约1.0mL、约1.0mL至约1.0L、约2.5mL至约500mL、约4.0mL至约8mL、约4.5mL至约6mL、约5.0mL至约250mL、约7.5mL至约100mL、约10mL至约50mL、约15mL至约30mL或大于约1.0L,或任何介于中间的体积,或任何介于中间的体积范围。给药体积范围可以为例如0.5ml至20mL、或1mL至10mL、或3mL至6mL。组合物可以以浓缩物的形式提供,并且然后在施用前进行稀释。

[0062] 味觉阈值浓度是一种浓度,通常情况下,超过所述浓度,患者可以感知到rho激酶抑制剂的苦味。味觉阈值浓度可能由于至少两个原因而具有重大意义。首先,它可以确定一种浓度,超过所述浓度,掩味是期望的。因此,需要掩味的液体制剂将含有浓度高于味觉阈值的活性成分。其次,在制剂含有与活性成分结合或复合的掩味剂的情况下,味觉阈值成为用于评估“游离”活性成分的量的目标。当上清液/未结合级分含有浓度接近或低于味觉阈值的活性成分时,掩味可能是最有效的。

[0063] 制剂中游离的未结合rho激酶抑制剂的量可以小于味觉阈值。未结合的rho激酶抑制剂可以以不超过味觉阈值的两倍的量存在。例如,对于大多数人而言,盐酸法舒地尔的味觉阈值浓度在0.3-0.4mg/ml的范围内。因此,含有法舒地尔的液体制剂掩味剂的最小总(结合和未结合)浓度可以高于0.3-0.4mg/ml,并且有效掩味的制剂可以具有不超过约1mg/ml的未结合法舒地尔。

[0064] 阈值浓度可以为小于约0.01mg/mL、约0.01mg/mL至约10mg/mL、约0.5mg/mL至约5.0mg/mL、约1.0mg/mL至约3.0mg/mL、大于约10mg/mL、约0.01mg/mL至约100mg/mL、约0.1mg/mL至约75mg/mL、约0.2mg/mL至约0.5mg/mL、约0.3mg/mL至约0.4mg/mL、约0.25mg/mL至约0.35mg/mL、约0.5mg/mL至约50mg/mL、约1.0mg/mL至约25mg/mL、约2.0mg/mL至约20mg/mL、约2.5mg/mL至约15mg/mL或大于约100mg/mL,或其中的任何浓度,或任何介于中间的范围。这些范围可以转换成对应于固体剂型重量百分比的浓度。rho激酶抑制剂可以以任何对应的浓度或范围存在。味觉阈值浓度可能会受到影响并且基于掩味组合物的一个或多个参数进行调整。例如,味觉阈值浓度可能受到以下的影响或基于以下来进行调整:pH、存在于掩味组合物中的一种或多种其它化合物的味道、温度或粘度,或其任何组合。

[0065] 一种或多种悬浮剂中的每一种可以以任何合适的量存在于组合物中。悬浮剂可以以下列量存在:例如,水性组合物的小于约0.1%w/v、约0.1%w/v至约50%w/v、约0.25%w/v至约25%w/v、约1.0%w/v至约20%w/v、约1.5%w/v至约15%w/v、约2.0%w/v至约10%w/v

v、约2.5%w/v至约7.5%w/v、约3.5%w/v至约6.0%w/v、约4.0%w/v至约5.0%w/v或大于约25%w/v,或任何介于中间的百分比,或任何介于中间的百分比范围。例如,第一悬浮剂可以占水性组合物的约0.5%w/v至约2.0%w/v,并且第二悬浮剂可以占水性组合物的约0.1%w/v至约1.0%w/v,或反之亦然。

[0066] 口服药物组合物可以具有任何期望的粘度。例如,水性组合物的粘度可以为小于约1.0cSt、约1.0cSt至约1,000cSt、约5.0cSt至约500cSt、约10cSt至约400cSt、约25cSt至约300cSt、约40cSt至约250cSt、约50cSt至约200cSt、约50cSt至约2,500cSt、约60cSt至约180cSt、约75cSt至约150cSt、约100cSt、约500cSt至约5,000cSt、约1,000cSt至约3,500cSt、大于约1,000cSt、大于约5,000cSt或任何介于中间的粘度,或任何介于中间的范围。所选粘度值或范围可以任选地通过粘度调节剂的存在来实现。可以选择特定粘度以帮助改善依从性。可以根据国际吞咽困难饮食标准化倡议(IDDSI)调配水性组合物,饮料稠度的标度为“0”表示稀,“1”表示略稠,“2”表示稍稠,“3”表示中等稠度或者“4”表示极稠,如通过IDDSI流动测试确定的,所有此类测试整体并入本文。IDDSI框架和详细等级定义(2019年7月)通过引用整体并入本文。用于吞咽困难群体的悬浮液可以例如在IDDSI标度上在2的范围内。

[0067] 本公开的口服药物组合物可以以任何合适的形式包装。例如,组合物可以以即用形式包装在瓶或其它液体容器中。任选的杯或其它体积分配器可以与瓶一起供应。杯的体积可以与组合物的预定体积剂量相关。杯可以任选地标有刻度以允许体积测量。杯可以包括指示一个或多个体积剂量的一个或多个刻度或其它标记。组合物可以包装为干浓缩物、液体浓缩物或两者。组合物可以以单独的混合物包装,使得一种或多种组分在包装的两个或更多个隔室中与一种或多种其它组分分离。组合物的非液体或非水性剂型可以驻留在包装的单个腔室或单独的腔室中。可以使用小袋、棒、胶囊或泡罩包装或其任何组合,例如,其中包装的每个小袋、棒、胶囊或泡罩单元含有一定剂量的粉末、微粒或喷洒剂或其任何组合,例如以供施加于食物或饮料或两者中。

[0068] 因此,提供了一种组合物,其可以至少包括具有苦味的rho激酶抑制剂和离子交换树脂。一旦与离子交换树脂结合,复合物就可以直接用作药剂,或者它可以用作要包含在其它制剂中的结构单元。在其它方法中,其可以例如被压入片剂中,封装,用于制备悬浮液的粉末。因为本发明涉及药物制剂,所以它不涉及与色谱柱上的离子交换树脂结合的法舒地尔或任何其它rho激酶抑制剂。此类柱中的树脂不符合良好的制造工艺标准,并且不适合人类服用,更不用说药物使用。因此,根据本发明的制剂明确不包含色谱柱。如干粉、微粒、珠粒等制剂可以方便地分成单位剂量。此类单位剂量通常含有介于20mg与180mg之间的盐酸法舒地尔半水合物,以及比率(药物:树脂)为约1:2至约1:5、约1:2.75至约1:3.3、约1:2.5至约1:4.5或约1:3(w/w)的阳离子交换树脂。其它单位剂量将含有针对所寻求剂量的适当量的法舒地尔以及对应量的树脂。示例性单位剂量可以含有20mg、30mg、40mg、60mg、80mg、120mg或180mg的盐酸法舒地尔半水合物。

[0069] 掩味组合物可以被调配成使得组合物易于施用于吞咽困难的受试者。吞咽困难的特征在于难以吞咽。吞咽困难可能与难以使食物或液体从口腔移动到咽喉或通过食道相关。吞咽困难可能有任何数量的不同的原因。例如,吞咽困难可能是由以下引起的:神经退行性疾病,如阿尔茨海默氏病、血管性痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、运动神经元病(包含

肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、进行性延髓麻痹 (PBP)、假性延髓麻痹、进行性肌萎缩 (PMA)、原发性侧索硬化 (PLS)、脊髓性肌萎缩 (SMA) 和单核肌萎缩 (MMA) 以及类似于 ALS 的一些更罕见的变体)、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化、进行性核上性麻痹 (PSP) 或皮质基底节综合征 (CBS), 或其任何组合; 或影响神经系统的病状, 如中风或头部损伤; 癌症, 如口腔癌或食道癌; 或胃食管反流病 (GORD), 其中胃酸泄漏回到食管中。与吞咽困难相关的体征和症状可以包含例如以下中的一种或多种: 吞咽时疼痛、无法吞咽、食物卡在喉咙或胸腔中或胸骨 (胸板) 后面的感觉、流涎、声音嘶哑、食物回流 (反流)、频繁胃灼热、食物或胃酸回退到喉咙中或吞咽时咳嗽或作呕。吞咽困难友好型制剂可以适用于任何年龄的受试者。基于体重、肾功能、体表面积或任何数量的潜在变量, 此类制剂可以用于老年人, 但在给不一定患有吞咽困难的儿科或成人患者给药时也是有帮助的。

[0070] 组合物可以被调配成使得 rho 激酶抑制剂以足以治疗神经退行性疾病的量存在。神经退行性疾病可以包括例如阿尔茨海默氏病、血管性痴呆、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化、进行性核上性麻痹 (PSP) 或皮质基底节综合征 (CBS), 或其任何组合。

[0071] 提供了一种治疗神经退行性疾病的方法, 所述方法包括以足以治疗所述神经退行性疾病的量向患者施用本公开的组合物。例如, 每剂的 rho 激酶抑制剂的量可以为小于约 0.5mg、约 0.5mg 至约 250mg、约 5.0mg 至约 225mg、约 10mg 至约 200mg、约 20mg 至约 180mg、约 25mg 至约 170mg、约 30mg 至约 160mg、约 40mg 至约 150mg、约 50mg 至约 140mg、约 60mg 至约 120mg、约 75mg 至约 100mg 或多于 250mg, 或介于其间的任何量, 或介于其间的任何范围。这些量可以指 rho 激酶抑制剂、其药学上可接受的盐、其水合物、其前药、其取代衍生物或其代谢物, 或其任何组合。这些剂量可以以单一剂型或多种剂型递送。多剂量单位 (例如片剂或胶囊) 可以同时施用, 或在给定的时间段 (例如, 一天二十四小时) 内依序施用, 或以这两种方式施用, 以实现目标剂量。表 A 针对各种治疗目标阐述了每天剂量的一些实例。也可以采用在这些范围之外或与其重叠的剂量。可以基于特定患者或一组患者的体重、健康状况和其它因素调整剂量。在每天施用 2-3 次的速释制剂中, 法舒地尔的日剂量可以为 180 至 360mg。因此, 每个单独剂量将含有 60-180mg 的法舒地尔, 例如 60mg、90mg、120mg 或 180mg。

[0072] 盐酸法舒地尔半水合物可以被一定摩尔当量的法舒地尔或其它 rho 激酶抑制剂的另一种盐、水合物、前药或活性代谢物取代。可以每天一次、每天两次、每天三次、每天四次、每两天一次、每三天一次、每周一次、每隔一周一次、每月一次、以更低频率、以更高频率或以介于其间的任何频率或在介于其间的任何频率范围内进行给药。例如, 在每天施用 2 至 3 次的速释制剂中, 法舒地尔的日剂量可以为至少 70mg, 但通常是 180mg 至 360mg。每个单独剂量可以含有 60-180mg 的法舒地尔, 例如, 60mg、90mg、120mg 或 180mg。由于递送效率低, 如不完全释放, 缓释 (extended-release) 制剂通常将按比例含有更多的活性物质。因此, 例如, 旨在递送整日剂量的缓释制剂可能含有另外 10% - 20% 的法舒地尔。表 B 中示出了日剂量范围的实例。日剂量范围可以比表 B 中示出的范围更广; 范围可以转移到更低或更高的剂量。180mg/天不是上限, 例如, 剂量范围可以是 240mg/天或更高。

[0073] 表 B

[0074]

适应症	示例性剂量范围	示例性剂量和/或剂量范围
阿尔茨海默氏病中的游走	70 至 120 mg/天 80 至 140 mg/天 100 至 180 mg/天	90 mg/天
假性延髓情绪	70 至 140 mg/天	90 mg/天
额颞叶痴呆	60 至 120 mg/天 70 至 140 mg/天 90 至 180 mg/天	60 至 120 mg/天, 90 至 120 mg/天
路易体痴呆	70 至 120 mg/天 80 至 140 mg/天 100 至 180 mg/天	90 mg/天
阿尔茨海默氏病	70 至 140 mg/天	90 mg/天
血管性痴呆	70 至 180 mg/天	90 至 140 mg/天
神经发育疾病	10 至 200 mg/天 70 至 150 mg/天 80 至 120 mg/天	0.5 至 3 mg/kg/天
蛋白病	70 至 180 mg/天 80 至 160 mg/天 100 至 130 mg/天	80 至 150 mg/天
年龄相关认知下降	70 至 180 mg/天 80 至 160 mg/天	80 至 150 mg/天

适应症	示例性剂量范围	示例性剂量和/或剂量范围
	100 至 130 mg/天	
低剂量年龄相关认知下降	16 至 60 mg/天 20 至 40 mg/天 24 至 30 mg/天	35 至 50 mg/天
4 重 tau 蛋白病	70 至 180 mg/天 80 至 160 mg/天 100 至 130 mg/天	80 至 150 mg/天
低剂量痴呆相关游走	2.5 至 30 mg/天 5.0 至 25 mg/天 10 至 20 mg/天	25 mg/天
[0075] L 型精神分裂症(具有 ARHGAP10 突变)和其它精神障碍	70 至 180 mg/天 80 至 160 mg/天 100 至 130 mg/天	100 至 180 mg/天
神经发育障碍	70 至 180 mg/天 80 至 160 mg/天 100 至 130 mg/天	70 至 120 mg/天
L-DOPA 诱导的运动障碍	70 至 180 mg/天	80 至 120 mg/天
ALS 和其它运动神经元病	90 至 180 mg/天 100 至 150 mg/天 ER 90-240	120 至 170 mg/天
阿尔茨海默氏病和其它痴呆中的焦虑/躁动	90 至 180 mg/天 100 至 150 mg/天 110 至 130 mg/天	120 至 160 mg/天

[0076] 可以针对特定患者情况修改和定制剂量。例如,可以为患有肾功能损害的患者修改剂量。患有轻度至中度肾功能损害的患者法舒地尔剂量可以减少至每天约5.0至约25mg至每天约2.5mg至约15mg。可以使用单独剂量的法舒地尔。对于血清肌酐(SCr) >2和/或SCr相对于基线增加>1.5倍和/或eGFR相对于基线降低>25%的患者,可以减少剂量。在给药时可以考虑肝脏健康和代谢酶等位基因。例如,可以根据患者是法舒地尔或其它rho激酶抑制剂的快代谢者还是慢代谢者来修改剂量。当使用基于肌酐的肾功能评估时,可以将患者体型作为考虑因素。可以使用体积/时间(毫升/分钟)的药物清除单位,并且可以使用体积/时间/标准尺寸(毫升/分钟/1.73m<sup>2</sup>)的慢性肾病的经估计GFR的单位。对于体型较小患者,可以向下调整剂量(例如,调整至每天约2.5mg至约15mg),而对于肥胖患者,可以向上调整剂量(例如,每天至多30mg)。体型较小的男性可以为约160磅或更少。体型较小的女性患者可以重约130磅或更少。身体质量指数(BMI)为30或更高的患者被认为是肥胖的。

[0077] 在开始时可能向老年患者施用较低剂量,并在数天或数周后逐渐增加到推荐剂量。在治疗的持续时间内,可以向老年患者施用较低剂量。老年群体可以包括年龄可以为约65岁至约74岁的“年轻老年人”、年龄可以为约75岁至约84岁的“年老老年人”以及年龄可以为85岁及以上的“孱弱老年人”。例如,可以施用每天10mg的开始剂量持续两周,之后是每天20mg持续4周,然后是每天25mg。可以进行滴定,例如,每天至多30mg。施用组合物的方法可以持续任何合适的持续时间,例如,至少一天、至多30天、至多60天、或至多90天、至少六个

月或超过90天。治疗的持续时间可以取决于患者的病状和对治疗的应答。一种方法可以进一步包括在将组合物施用于患者之前诊断患者的神经退行性疾病。治疗神经退行性疾病可以包括改善神经退行性疾病的症状。施用可以包括自我施用。所述方法可以包括跟踪施用的依从性。一种方法可以进一步包括在将组合物施用于患者之前诊断患者的非神经退行性疾病。

[0078] 本公开的组合物或方法或两者可以将一种或多种rho激酶抑制剂(例如,法舒地尔)与用于治疗痴呆或其它痴呆症状的其它化合物组合。它们可以以组合方式、以单剂型、以单独剂型、通过相同的施用途径、通过不同的施用途径、以共同的给药方案或以独立的给药方案或其任何组合施用。组合物可以包括例如法舒地尔以及适合于治疗皮质痴呆的一种或多种活性药物成分(API),例如,胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体拮抗剂。胆碱酯酶抑制剂可以选自多奈哌齐(donepezil)、利伐斯的明(rivastigmine)和加兰他明(galantamine)中的一种或多种。胆碱酯酶抑制剂的示例性剂量可以包括每天约3.0mg至约25mg,或每天约6.0mg至约12mg。NMDA受体拮抗剂可以是美金刚(memantine)。例如,美金刚可以以每天约5.0至约28mg或每天约15mg至约20mg的剂量施用。共同施用的API可以是例如多奈哌齐和美金刚的组合,美金刚的剂量为约28mg并且多奈哌齐的剂量为约10mg。法舒地尔与一种或多种胆碱酯酶抑制剂的组合可以被施用于患有蛋白病相关皮质痴呆的游走患者。法舒地尔与胆碱酯酶抑制剂的组合可以被施用于患有混合性痴呆的游走患者。对于仅患有血管皮质痴呆的游走患者,可以排除对法舒地尔与胆碱酯酶抑制剂的组合的施用。氢溴酸右美沙芬(dextromethorphan hydrobromide)是另一种也具有像 $\sigma$ -1受体激动剂一样的活性的NMDA受体拮抗剂。产品Nudexta与硫酸奎尼丁(一种CYP450 2D6抑制剂)以组合的形式在市场上销售,用于治疗多种形式的痴呆中出现的假性延髓情绪。此类API和药物可以与如法舒地尔等rho激酶抑制剂组合施用。用本文所述的组合物治疗的患者可以接受抑郁症治疗,例如,用如西酞普兰(citalopram)或艾司西酞普兰(escitalopram)等抗抑郁药治疗的患者。

[0079] 本公开提供了一种方法,其包括以足以治疗一般疾病或改善神经退行性疾病的症状的量向患者施用本公开的组合物。疾病可以包含例如痴呆、亨廷顿氏病、自闭症谱系障碍、唐氏综合征、阿尔茨海默氏病、路易体痴呆、额颞叶痴呆、慢性头部损伤、正常压力脑积水、克雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、肌萎缩性侧索硬化、帕金森氏病、多系统萎缩(MSA)、肌萎缩性侧索硬化(ALS)和其它运动神经元病等。其它运动神经元和疾病包括例如X-连锁脊髓延髓肌萎缩(肯尼迪氏病)、成人泰萨二氏病(adult Tay-Sach's disease)、脊髓性肌萎缩、多灶性运动神经病伴传导阻滞、原发性侧索硬化和家族性痉挛性截瘫,或其任何组合。与脑血管意外(CVA或中风)相关的痴呆可以被称为血管性痴呆。

[0080] 症状的一个实例是游走。游走可以包括如过度运动和踱步等行为。可以通过评估物理参数、心理参数或两者来评估患者。可以通过语言神经学测试来进行评估,例如,书面神经学测试或口头神经学测试或两者。可以通过观察患者的身体行为或心理行为或两者来进行评估。可以通过成像来进行评估,例如,脑计算机辅助断层扫描(CAT)、脑磁共振成像(MRI)、脑弥漫张量成像(DTI)或脑正电子发射断层扫描(PET),或其任何组合。成像可以评估任何合适的特征,例如,血流、脑尺寸、脑形态、脑组织或脑的物理特征,或其相对于全脑或其部分的任何组合。物理特征可以包括例如斑块、缠结、身体或内含物,或其任何组合。示例性相关脑部分包含脑室、海马体、额盖、中央前回、中脑、脑桥和小脑上脚、白质束完整、斜

束、上纵束、小脑上脚或黑质、其任何组合。可以通过例如从患者尿液、患者血液或未闭的脑脊液或其任何组合评估一种或多种生物标志物来进行评估。生物标志物可以包括例如核酸、蛋白质、多糖、脂质、金属、盐、神经递质、酶、转录因子、受体、配体、维生素、矿物质或代谢物,或其任何组合。可以针对浓度、表达、分布、结构、折叠、构象、分子相互作用或化学修饰或其任何组合的水平或变化来评估生物标志物。神经生物标志物的实例包括淀粉样 $\beta$ 蛋白、 $\alpha$ 突触核蛋白、tau蛋白、磷酸化tau、神经丝轻链(NfL)、总tau片段水平、肉瘤融合(FUS)蛋白、TAR DNA结合蛋白43(TDP-43)、朊病毒或如多巴胺等神经递质,或其任何组合。可以通过任何合适的方案来进行评估,例如,整体游走印象(Global Impression of Wandering, GIW)、修订的Algase游走量表-社区版本(Revised Algase Wandering Scale-Community Version, RAWS-CV)、简易精神状态检查(Mini Mental State Examination, MMSE)、神经精神量表-问卷(Neuropsychiatric Inventory-Questionnaire, NPI-Q)、柯恩-曼斯菲尔德躁动量表-社区版本(Cohen-Mansfield Agitation Inventory-Community Version, CMAI-C)、神经学研究中心-不稳定性量表(Center for Neurological Study-Lability Scale, CNS-LS)或扎里特负担访谈(Zarit Burden Interview, ZBI),或其任何组合。

[0081] 可用本文公开的组合物治疗的患者在如简易精神状态检查(MMSE)等认知量表上可能得分较差。MMSE上 $\leq 23$ 的阈值可以针对痴呆设定,其中得分 $\leq 15$ 表示重度痴呆。可以在MMSE得分 $\leq 23$ 的情况下治疗患者,包含MMSE得分为16-23的中度痴呆患者和MMSE得分 $\leq 15$ 的重度患者。一旦患者的MMSE得分小于9,他们就可能出现行走问题,并且可以省略对MMSE小于5的患者的治疗。一旦MMSE下降到15以下,严重障碍量表(SIB)就可能是有用的评估。使用本文公开的组合物进行的治疗可以改善认知功能。在治疗的早期阶段,患者可以在MMSE和SIB上表现出至少3个点的改善。相对于对照患者,认知下降可以减缓。

[0082] 可以通过本公开的组合物和方法治疗游走和其它症状。游走的特征可以在于两个领域。第一领域可以是运动,通常呈走动的形式,除非患者是残疾的,例如,被限制在轮椅上。第二领域可以是有问题的行为,例如呈边界越界或寻路问题或两者的形式。此类行为可以反映在运动本身中,如踱步或跑圈行为。行为可以涉及不恰当地跟踪护理者。一种常见的有问题的行为是试图逃跑或潜逃。一定量的运动也可以被认为是问题的行为。正常人可以在其清醒时间的大约10%的时间处于运动中,并且因此超过此阈值量的运动可以被视为有问题的行为。当患者在其清醒时间的至少20%的时间或超过其清醒时间的30%的时间内处于运动中时,可以认为患者经历游走。随着患者花费更多时间运动,其行为可能变得特别有问题,因为患者有筋疲力竭的风险,并且因此有跌倒和严重受伤的风险。游走患者可能在超过其清醒时间的40%或50%的时间以及超过60%、70%或甚至80%的时间内处于运动中。

[0083] 游走和其它症状可能是持久性的或散发性的,并且本发明的组合物可以用于治疗任一群体。持久性游走者几乎每天都会表现出过度运动,通常为每周至少4至5天。散发性游走者通常不会表现出过度运动,而是通常久坐不动伴随偶尔运动,所述偶尔运动通常与潜逃、边界越界、逃跑或寻路缺陷相关。散发性游走者表现出的行为在不频繁时可能是每月一次,或者在频繁时可能是每周2次、3次或甚至4次、5次、6次或更多次。与持久性游走者不同,散发性游走者不会在运动中花费异常大量的时间。所治疗的患者可能由于任何形式的痴呆而游走,并且没有显示出寻路缺陷;此类患者可以是持久性或散发性游走者。

[0084] 本公开的组合物可以用于治疗患有血管性痴呆 (VaD) 的患者的游走或其它症状。组合物可以用于治疗混合性痴呆,所述混合性痴呆具有并非完全可归因于VaD并且与其它痴呆(如阿尔茨海默氏痴呆(AD)等)重叠的病理。可以治疗任何类型的或亚型的VaD,例如,来源于与其相关的各种病因和病理的VaD。本公开的组合物可以用于减少或消除与VaD相关的各种症状和情绪障碍。

[0085] 血管性痴呆的两个主要亚型是:i)大面积皮质梗塞或多发梗塞性痴呆(MID)以及ii)小血管疾病相关痴呆或皮质下血管性痴呆。皮质下血管性痴呆可能由脑皮质下白质富集区中的脉管系统破裂引起。针对血管的国际疾病分类(第10次修订)(ICD-10)标准明确地将皮质下血管性痴呆鉴定为亚组。皮质下血管性痴呆可以并入旧实体“腔隙状态”和“宾斯旺格病(Binswanger disease)”,并且涉及小血管疾病和灌注不足,从而导致局灶性和弥漫性缺血性白质病变和不完全性缺血性损伤。大多数痴呆患者(主要是非VaD患者)可能患有第一类型,其影响脑的皮质区,并且表现出由非常不同的病理生理过程引起的不同缺陷。

[0086] 大血管皮质中风和皮质下小血管疾病往往会产生不同种类的缺陷。皮质下痴呆的特征性症状可以包含健忘、思维过程减慢、轻度智力障碍、冷漠、迟钝、抑郁(有时伴随易怒)、记忆力丧失和无法运用知识。皮质下痴呆患者可能患有情绪障碍。一些患有皮质下痴呆的患者可能会出现其它行为异常,如重复和强迫行为。皮质下痴呆的表现可能更细微且在时间上是渐进的,通常被描述为皮质下痴呆的执行功能的缺陷。这些可以包含如记忆任务等任务中的速度和“战略”处理(例如,注意力、计划和监测)的缺陷。皮质血管性痴呆可能与失语症、失用症和失忆症相关。

[0087] 美国精神病学协会对轻度和重度神经认知障碍进行了区分。轻度神经认知障碍可以定义为在正式认知测试中与正常相差一到两个标准偏差的认知下降,其不干扰独立性并且不是由于谵妄或其它医学或精神障碍造成的。严重神经认知障碍可以定义为在正式认知测试中与正常相差两个标准偏差或更多标准偏差的认知下降,其干扰独立性并且不是由于谵妄或其它医学或精神障碍造成的。根据这些标准,VaD患者可能患有严重神经认知障碍,使得所述障碍干扰其独立性。可以使用测量日常生活活动(ADL)的量表来评估独立性障碍,包含如巴塞尔指数(Barthel Index)和阿尔茨海默氏病合作研究ADL量表等量表。可用根据本公开的组合物治疗的患者可能具有有限的独立性,因为这些患者居住在辅助生活或记忆护理机构中,而且由于其病状并非居住在社区或家庭住宅中。

[0088] 精神障碍诊断和统计手册第五版(DSM-V)提供了用于鉴定可用根据本公开的组合物治疗的患者的有用框架。DSM-V提供了痴呆综合征的定义。痴呆综合征包括以下中的至少两项中的客观认知或行为障碍:记忆;推理和处理复杂任务;视觉空间能力;语言功能;以及性格、行为或举止。痴呆综合征还可以包括功能与先前水平相比下降和功能障碍。VaD痴呆可能由如缺血性或出血性中风等心血管事件或如宾斯旺格病或腔隙性痴呆等慢性心血管疾病诱发。使用国立神经疾病卒中研究所(NINDS)和神经科学研究国际协会(AIREN)的标准(NINDS-AIREN标准)可以容易地鉴定VaD患者。NINDS-AIREN标准包括使用成像确认血管病理。可以具体包含根据NINDS-AIREN标准鉴定的患者。

[0089] 本公开的组合物可以用于治疗伴有基础蛋白病的疾病中的游走或其它症状,所述疾病包含亨廷顿氏病、自闭症谱系障碍、唐氏综合征和痴呆。蛋白病相关痴呆可以例如由阿尔茨海默氏病(AD)、路易体痴呆(DLB)、额颞叶痴呆(FTD)、头部损伤、正常压力脑积水、克雅

二氏病、肌萎缩性侧索硬化或帕金森氏病或其任何组合引起。当与蛋白病相关的神经病状中发生游走时,此类病状可以被视为蛋白病相关的游走,并且可用根据本公开的组合物治疗。

[0090] 蛋白病相关游走的常见根本原因通常是痴呆。痴呆可以包括与不利地影响日常生活活动的如此严重的记忆和/或认知技能下降相关的一组症状。认识到这一点,痴呆的明确分类可以基于基础的神经病理学。原发性神经退行性痴呆AD、DLB、帕金森氏病痴呆、FTD以及与朊病毒病(如CJD)相关的痴呆的特征可以是进行性蛋白病,其是导致神经元丧失、神经炎症和神经胶质反应的错误折叠蛋白质的累积。神经退行性痴呆可以通过错误折叠蛋白质累积的位置和性质来区分。因此,对痴呆的适用基础病理学的理解可以用于了解对被视作不同基础病状的事物的合理治疗。

[0091] 本公开的组合物可以用于治疗与基础蛋白病相关的游走或其它症状。蛋白病相关痴呆可以指其中蛋白病被认为是痴呆的病理生理学的一部分的任何形式的痴呆。蛋白病与包括通常不存在于正常组织中的蛋白质的聚集体或沉积物的病变相关。例如,阿尔茨海默氏病与由A $\beta$ 4的聚集体组成的淀粉样斑块和由磷酸化tau的沉积物组成的纤维缠结相关。额颞叶痴呆与tau、TDP-43和/或FUS的沉积物相关。纯血管性痴呆可以独立于蛋白病。阿尔茨海默氏病和额颞叶痴呆中的两者或任一者可以包含在治疗方案中。可以从治疗方案中排除纯血管性痴呆。组合物可以用于治疗患有与亨廷顿蛋白(HTT)、FUS、TDP-43、tau、淀粉样蛋白- $\beta$ (例如,淀粉样蛋白- $\beta$ 42)、视神经蛋白、泛素2、超氧化物歧化酶1、神经源性基因座缺口同源蛋白3(NOTCH3)或 $\alpha$ -突触核蛋白或其任何组合的异常沉积物相关的病状的患者的游走。此类沉积物及其包含的蛋白质可以用作生物标志物。

[0092] 组合物可以用于用本公开的组合物治疗怀疑患有帕金森氏病的男性或女性人类患者的游走或其它症状。突触核蛋白病也称为 $\alpha$ -突触核蛋白病,其是由神经、神经纤维或胶质细胞中的 $\alpha$ -突触核蛋白蛋白质的异常聚集体累积表征的退行性神经疾病。三种主要类型的突触核蛋白病包含帕金森氏病(PD)、路易体痴呆(DLB)和多系统萎缩(MSA)。PD患者可能出现运动症状,即震颤、运动缓慢、僵硬和姿势不稳定,以及非运动症状,包含自主神经功能障碍、神经精神问题(例如,情绪、认知、行为或思维改变)、感觉受影响和睡眠困难,包含游走。

[0093] 组合物可以用于用根据本公开的组合物治疗怀疑患有路易体痴呆(DLB)的男性或女性人类患者的游走或其它症状。路易体是蛋白质(即 $\alpha$ -突触核蛋白蛋白质,但也可以包含tau蛋白)的异常团块,其在受PD、路易体痴呆(DLB)和其它病症影响的神经细胞中发展。DLB进而是进行性和退行性神经痴呆,并且与PD一样是突触核蛋白病。由于脑中的损伤可能分布广泛,因此许多功能域可能受到影响。DLB可以与AD区分开来,因为短期记忆障碍可以是AD中的早期和突出特征,而记忆障碍通常可能在DLB的后期发生。另外,AD的海马体的严重萎缩可能比DLB的更典型。患有DLB的患者可能经历睡眠(包含游走)、行为、认知、运动和自主身体功能的变化。

[0094] 组合物可以用于用本公开的组合物治疗怀疑患有亨廷顿氏病的人类患者的游走或其它症状。亨廷顿氏病(HD)与亨廷顿蛋白(Htt)的聚集体相关,并且通常是遗传的。个体具有亨廷顿基因(HTT)的两个拷贝,其含有胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)的三核苷酸重复。在HTT基因中具有35个或更少CAG重复的个体不受HD影响,具有36-39个CAG重复的个体可能

受也可能不受HD影响,并且具有40个或更多个CAG重复的个体通常受HD影响。Htt聚集体累积以在细胞内形成包涵体并破坏神经元功能,并且可以具有细胞毒性。

[0095] 组合物可以用于用根据本公开的组合物治疗怀疑患有具有基础4R tau蛋白病的疾病的男性或女性人类患者的游走或其它症状。优选的4R tau蛋白病包含PSP、CBD、AGD、GGT,其在神经病理学上的特征在于神经元和某些神经胶质细胞中磷酸化4R tau聚集体的累积。取决于特定病理学的类型和位置,4R tau蛋白病可以表现出许多不同的临床综合征。PSP与CBS之间可能存在显著重叠(CBD的临床表现),并且在神经病理学方面也可能存在显著相似性,这表明在不是同一病状的表现的情况下,它们是高度相关的。通过尸检检查脑组织,可以得出4R tau蛋白病的结论性诊断。基于此,可以将可用根据本公开的组合物治疗的患者视为具有“大概的”或“可能的”疾病。这些患者可以被视为患有4R tau蛋白病,即使其尚未在病理上得到证实。对患有4-R tau蛋白病的患者的游走的治疗可以被视为是对患有大概的或可能的疾病的患者的治疗,以及对具有确认的病理的患者的治疗,所述确认的病理解释在未来变得可能,而不需要使用例如成像或生物标志物进行尸检。类似地,可用本文所述的组合物治疗的患者体内也可能存在共病。这些共病包含阿尔茨海默氏病相关病理(包含脑淀粉样血管病)、路易相关和反式反应DNA结合蛋白43和其它蛋白病。脑血管疾病(包含小血管疾病)是一种常见的共病。

[0096] 可以遵循进行性核上性麻痹(PSP)的诊断标准。大概的PSP是指具有确认诊断的患者。取决于主要临床特征,可以辨别大概的PSP的各种临床表现。这些包含例如伴有理查森综合症的PSP(PSP-RS);伴有进行性步态冻结的PSP(PSP-PGF);伴有主要帕金森病的PSP(PSP-P);伴有主要额叶表现的PSP(PSP-F);伴有主要眼运动功能障碍的PSP(PSP-OM);伴有主要言语/语言障碍的PSP(PSP-SL);伴有主要CBS的PSP(PSP-CBS);伴有主要姿势不稳定性(PSP-PI)的PSP。

[0097] PSP的临床特征可以分为以下功能领域:眼运动功能障碍、姿势不稳定、运动障碍和认知功能障碍。PSP的最高度相关的(“1级”)临床特征可以是垂直核上凝视麻痹、3年内反复无端跌倒、3年内进行性步态冻结和言语/语言障碍(原发性进行性失语症或进行性言语失用症的非流利/语法缺失变体)。还与PSP高度相关的(“2级”)临床特征可以是垂直扫视速度慢、3年内在拉力测试中跌倒的趋势、帕金森病、少动-强直、主要轴向和左旋多巴抗性和额叶认知/行为表现。同样显著但不太相关的(“3级”)临床特征可以是频繁的方波急跳或“张脸失用”;3年内在拉力测试中后退超过两步、帕金森病,伴有震颤和/或不对称和/或左旋多巴反应,以及皮质基底节综合征。可用本文所述的组合物治疗的患者可以具有至少一个1级或2级临床特征。许多患者可以具有从1级、2级和3级临床特征中提取的临床特征的组合。可以用根据本公开的组合物治疗各种类型的皮质基底节变性患者。可以治疗患有大概的皮质基底节综合征和/或大概的皮质基底节变性的患者。

[0098] 可能存在没有任何独特的临床特征的嗜银颗粒病(AGD)。AGD可以表现为AD,因此AGD可以被视为在临床上与AD相同,但有证据表明患者缺乏淀粉样蛋白病理。通过检查 $\beta$ -淀粉样蛋白42的CSF水平和/或使用 $\beta$ -淀粉样蛋白PET成像,可以排除淀粉样蛋白病理。与其它4R tau蛋白病相比,AGD的包含物中缺乏乙酰化tau蛋白。与AGD一样,球状胶质细胞tau蛋白病(GGT)可能缺乏明确的临床综合征,其表现为额颞叶痴呆、运动神经元病和/或锥体外系特征的组合。GGT患者的鉴定可以涉及使用成像、生物标志物和鉴别诊断来消除其它病理。

可以用本文所述的组合物治疗怀疑患有由中风引起的痴呆的男性或女性人类患者的游走。与脑血管意外 (CVA或中风) 相关的痴呆可以被称为血管性痴呆。

[0099] 可以用本文所述的组合物治疗怀疑患有由创伤性脑损伤 (TBI) 引起的痴呆的男性或女性人类患者的游走或其它症状。TBI是痴呆的环境风险因素。还可能影响由TBI引起的痴呆的遗传组分。TBI病史和APOE $\epsilon$ 4等位基因的遗传与痴呆风险增加10倍相关,而没有TBI的APOE $\epsilon$ 4仅导致风险增加2倍。尸检研究表明,在单次TBI后存活时间延长的患者中,多达三分之一的患者存在 $\beta$ -淀粉样斑块和神经纤维缠结 (NFT)。经历多次TBI的患者,如遭受多次脑震荡的职业运动员,可能经历与慢性创伤性脑病 (CTE) 相关的痴呆,其先前被称为拳击员痴呆或拳击手痴呆。CTE尸检显示出脑的整体萎缩,其中胼胝体变薄并且脑室和透明隔腔增大。

[0100] 本公开的组合物可以用于治疗被诊断为患有肌萎缩性侧索硬化 (ALS) 和其它运动神经元病的患者的游走或其它症状。其它运动神经元病包括例如X-连锁脊髓延髓肌萎缩 (肯尼迪氏病)、成人泰萨二氏病、脊髓性肌萎缩、多灶性运动神经病伴传导阻滞、原发性侧索硬化和家族性痉挛性截瘫。可以表现出上下神经元变性。ALS和其它运动神经元病的症状可以取决于皮质脊髓神经元、下运动神经元或两者是否受影响以及变性程度。症状可以包含例如臂、腿、肩或舌头的肌肉抽搐;肌肉痉挛;肌肉紧绷和僵硬 (痉挛);影响臂、腿、颈或膈肌的肌肉无力;口齿不清且带有鼻音;或咀嚼或吞咽困难;或其任何组合。本公开的组合物可以进一步包括一种或多种另外的API (例如,利鲁唑、依达拉奉或两者) 或与其一起施用于诊断患有ALS或另一种运动神经元病的患者。

[0101] 本公开还涵盖制造本公开的组合物的方法。可以使用任何合适的制造工艺来制造组合物。组合物可以被制造为浓缩物,并且然后在施用前进行稀释。可以制造干燥或液体浓缩物。组合物可以在施用于患者之前制造成单独的混合物以用于混合。本公开还提供了用于制造组合物的rho激酶抑制剂的用途,例如用于治疗一种或多种神经退行性疾病。本公开进一步提供了在本公开的组合物中用于治疗一种或多种神经退行性疾病的rho激酶抑制剂的用途。

[0102] 实例

[0103] 本公开进一步通过以下非限制性实例来澄清,所述非限制性实例是本公开的组合物的示例性实例。

[0104] 实例1

[0105] 评估包括法舒地尔的水性组合物的溶解度和稳定性。将盐酸法舒地尔半水合物溶解于水 (不含缓冲液) 中,以获得范围为16.15至19.77mg/ml的浓度,并且使用0.05M HCl调整至各种pH (HCl不用于F22)。将样品在60°C下储存42天。如表1所示,在任何样品中,法舒地尔浓度或pH没有明显变化。这些结果表明,在16-20mg/ml下的未缓冲法舒地尔在pH 4至pH 6的范围内是稳定的。

[0106] 表1

制剂	F17	F18	F19	F20	F21	F22
T0 测定	16.15	18.64	18.19	16.99	15.3	19.77
60°C 42 天测定	15.95	18.51	17.91	16.06	15.56	19.19

[0107]

[0108]	时间零 pH	4.55	4.26	3.99	3.75	3.50	5.87
	60°C 42 天 pH	4.57	4.28	4.01	3.77	3.51	5.80

## [0109] 实例2

[0110] 评估含有柠檬酸盐缓冲液和EDTA的法舒地尔水性组合物的稳定性。制备以下制剂以评估EDTA对0.05M柠檬酸盐缓冲液中的法舒地尔稳定性的影响。将样品在60°C下储存36天。如表3中所见,具有和不具有EDTA的样品均未显示pH或法舒地尔浓度的任何变化。这些结果表明,法舒地尔与柠檬酸盐缓冲液中的EDTA相容。

## [0111] 表2

成分	制剂 23		制剂 24	
	%	20 mL 中的实际值	%	25 mL 中的实际值
FAS	16 mg/mL	320.2 mg	16 mg/mL	399.9 mg
EDTA 二钠	-	-	0.2	50.8 mg
氯化钠	0.7	139.8 mg	0.7	178.8 mg
柠檬酸盐缓冲液	适量至 20 mL		适量至 25 mL	
最终 pH	7.06		6.50	

## [0113] 表3

制剂	测定		pH	
	t0	60°C 36 天	t0	60°C 36 天
F23	15.71	15.65	7.06	7.08
F24	15.92	15.59	6.5	6.57

## [0115] 实例3

[0116] 评估甜味剂在水性组合物中的用途。在品尝各种法舒地尔溶液时,发现药物具有非常令人厌恶的苦味。评价了用于制备更适口的药物制剂的各种方法。制备表4中阐述的制剂,其含有甜味剂(乙酰磺胺酸钾)和草莓调味剂。

## [0117] 表4

成分	%	10 mL 中的量
FAS HCl	16 mg/mL	160.7 mg
乙酰磺胺酸钾	0.5	51.9 mg
氯化钠	0.7	71.9 mg
EDTA 二钠	0.2	21.2 mg
苯甲酸钠	0.2	20.0 mg

成分	%	10 mL 中的量
草莓调味剂	0.2	22.4 mg
甘油	10	1.0006 g
[0119] 甘露醇	10	0.9982 g
黄原胶	0.3	30.1 mg
HCl, 1 N	适量至 pH 4	最终 pH 3.98
水	适量	

[0120] 制剂仍具有苦味,但对其进行测试的一名受试者可以忍受这种苦味。苦味最终消退。没有因苦味引起的恶心或呕吐。将制剂在60°C下储存28天,并测试杂质。在60°C下储存28天时总杂质为0.10%,这表明法舒地尔与制剂中的各种成分相容。将制剂调整至期望稠度以获得表5中的制剂。

[0121] 表5

成分	制剂 33A		制剂 34A	
	%	100 mL 中的量	%	100 mL 中的量
HCl 法舒地尔	1.6	1.6044 g	1.6	1.5965 g
乙酰磺胺酸钾	-	-	0.2	200.6 mg
氯化钠	0.7	0.7053 g	0.7	0.6988 g
[0122] EDTA 二钠	0.2	0.2077g	0.1	0.1996 g
甘油	10	10.0401 g	10	10.0120 g
甘露醇	10	10.0991 g	10	10.0144 g
黄原胶	0.4	0.4036 g	0.4	0.4008 g
D&C 黄色 5	-	-	0.1	51.7 mg
水	84.10	适量	83.85	适量

[0123] 用1N NaOH进一步调整两种制剂的pH以获得表6中的pH值。测试了这四个样品,并且大多数受试者不能忍受这种味道。这些结果表明,甜味剂不足以有效地掩盖味道。

[0124] 表6

制剂	pH
33A子批次1	4.27
33A子批次2	6.76
34A子批次1	4.28
34A子批次2	7.04

[0126] 实例4

[0127] 评估苦味掩盖剂。将1.6g法舒地尔溶解在水中,以制成100mL储备溶液(16mg/mL, 制剂35A)。将3.0mL样品等分到小瓶中,并添加各种药剂,如表7所指示的。品尝每个样品,并将苦味从1到10分等级,10是最苦的。

[0128] 表7

药剂	药剂剂量	储备溶液重量	等级#	观察

HPBCD	201.4mg	2.995g	7	适度苦味溶液
SBEB CD	206.9mg	2.9868g	3	较少苦味收敛剂
咖啡因	54.3mg	3.01g	9	非常苦
NaCl	28mg	3.04g	5	咸味,较少苦味
HPMC E5	34mg	3.04g	7	适度苦味
薄荷醇	17.9mg	2.9365g	7	适度苦味
Na CMC	43mg	3.06g	5	苦味,CMC未完全溶解
聚卡波非	28mg	3.00g	7	适度苦味
甘氨酸	200.2mg	3.02g	2	较少苦味

[0130] 苦味从1到10分等级,10是最苦的HPBCD-羟丙基 $\beta$ 环糊精

[0131] SBEB CD-磺丁基醚 $\beta$ 环糊精

[0132] NaCl-氯化钠

[0133] Na CMC-Na CMC-羧甲基纤维素钠

[0134] 基于数据,SBEB CD和甘氨酸似乎是有前景的,并且进行了进一步测试。

[0135] 表8

药剂量	储备溶液量	观察
甘氨酸		
51.9 mg	2.1697 g	所有都有略微苦味,可忍受,等级为#2,甘氨酸浓度与溶液苦味之间没有相关性
101.7 mg	2.1164 g	
127.9 mg	2.0785 g	
150.8 mg	2.1872 g	
210.2 mg	2.0982 g	
SBEB CD		
51.1 mg	2.0233 g	所有都有略微苦味,等级为#3,SBEB CD量与溶液苦味之间存在定性相关性。然而,所有的等级都是相同的。
104.7 mg	2.0386 g	
125.1 mg	2.0533 g	
152.5 mg	2.1006 g	
205.5 mg	2.0977 g	

[0137] 添加不同量的甘氨酸和SBEB CD未显示出显著的苦味变化。在甘氨酸的情况下,用水冲洗后,一些苦味残留在口中。研究了SBEB CD和甘氨酸的组合(制剂36A;表9),以查看尚未鉴定的两种最佳药剂的混合物是否可以提供更好的掩盖。

[0138] 表9

[0139]

成分	%	100mL中的量
HCl法舒地尔	1.6	1.6044g
乙酰磺胺酸钾	0.2	0.2178g
氯化钠	0.7	0.7051g
EDTA二钠	0.2	0.2467g
甘油	10	10.0251g
甘露醇	10	10.0300g
黄原胶	0.4	0.4049g

D&C黄色5	0.05	50.1mg
甘氨酸	5	5.03g
SBEB CD	7.5	7.49g
水	64.35	64.36g。

[0140] 将制剂36A等分到小瓶中,并按小组进行测试。苦味等级为2,从品质上讲,味道比制剂33A或34A更好,但仍然存在易于识别的苦味。

[0141] 实例5

[0142] 探索了另外的苦味掩盖方法。评估海藻酸制剂。首先通过制备表10中的组合物(制剂38),将海藻酸用作用于掩味的离子配对和凝胶形成剂。

[0143] 表10

成分	百分比	25 mL 中的量, g	实际量
HCl 法舒地尔	1.6	0.4	400.4 mg
氯化钠	0.7	0.175	174.8 mg
EDTA 二钠	0.2	0.05	49.9 mg
甘油	10	2.5	2.5082 g
甘露醇	10	2.5	2.4954 g
透明黄原胶 80	1.64	0.41	414.0 mg
海藻酸	1.64	0.41	410.6 mg
乙酰磺胺酸钾	0.2	0.05	50.1 mg
FD&C 黄色	0.05	0.0125	12.5 mg
氢氧化钠	适量以将 pH 3.5 调	适量至 pH 3.5 至 4.0	3.65

[0144]

成分	百分比	25 mL 中的量, g	实际量
	整至 4.0		
无菌水	适量至 100 mL	适量至 25 mL	适量至 25 mL

[0145]

[0146] 制备对应的安慰剂制剂(缺乏法舒地尔),并且品尝两种制剂。制剂38的味道比任何先前的制剂好得多,但它仍然可以容易地与安慰剂区分开来。

[0147] 下一步是增加甜味剂和海藻酸含量,消除氯化钠,并研究各种pH。苦味仍然显而易见。在一些实例中,制剂49A为3mg/mL,因此它将使用10mL来递送30mg。它对至少一个测试者来说具有非常令人愉快的味道。两种6mg/mL制剂味道略苦,比16mg/mL好得多,但彼此相差不大。表11示出了具有增加的海藻酸和甜味剂的制剂。

[0148] 表11

成分%	47A	48A	49A	50A
HCl法舒地尔	1.6	0.6	0.3	0.6
氯化钠	0.2	0.2	0.2	0.2
EDTA二钠	0.2	0.2	0.2	0.2
甘油	10	10	10	10
甘露醇	10	10	10	10
透明黄原胶80	0.3	0.9	0.9	0.9

[0149]

海藻酸	3.0	3.0	3.0	3.0
乙酰磺胺酸钾	0.2	0.4	0.4	0.6

[0150] 研究离子交换树脂。显而易见的是,单独的海藻酸不足以掩盖苦味。研究了一种强阳离子交换树脂。使用100g阳离子交换树脂(与AMBERLITE IRP 69具有相同的化学性质,但以磺酸作为交换位点)样品原位形成药物-树脂复合物。表12示出了用离子交换树脂调配的制剂51A-52A。

[0151] 表12

成分%	51A	52A
HCl 法舒地尔	1.8	1.8
氯化钠	0.2	0.2
EDTA 二钠	0.2	0.2
甘油	10	10
甘露醇	10	10
透明黄原胶 80	0.2	0.5

[0152]

海藻酸	3.0	0
乙酰磺胺酸钾	0.3	0.3
离子交换树脂	4.16	4.16

[0153]

[0154] 一组味觉者一致认为,这些制剂比以前的制剂有很大的改善,并且认为它们是适口的。关于这些制剂的反馈包含不需要着色剂,因为当前颜色看起来是“医学的”。进一步地,不需要调味剂,风味已被接受。所有人都认为制剂52A太稠。一人对两种制剂有后味。一人尝到制剂51A的苦味,但制剂52A没有。此人也更喜欢52A的质地。海藻酸可能已经从制剂51A中的树脂中拉出一些法舒地尔,使其暴露于溶剂。然后考虑“具有和不具有海藻酸”的比较以及匹配稠度的尝试。数据呈现在下表中。表13阐述了具有增加的黄原胶含量和消除的海藻酸的制剂53-55。表14阐述了制剂53-55的粘度值。表15阐述了对黄原胶含量的另一项调查。表16A阐述了各种各样的黄原胶含量的粘度值(IDDSI注射器测试)。表16B阐述了各种各样的黄原胶含量的粘度值(Cannon粘度计)。

[0155] 表13

成分pH 4.0w/NaOH	53P	54P	55P
HCl法舒地尔	-	-	-
氯化钠	0.2	0.2	0.2
EDTA二钠	0.2	0.2	0.2
甘油	10	10	10
甘露醇	10	10	10
透明黄原胶80	0.5	0.4	0.6
离子交换树脂	4.68	4.68	4.68
乙酰磺胺酸钾	0.3	0.3	0.3

[0157] 表14

表格 #	树脂%	Canon 粘度计测试				注射器测试		
		Canon #	所需时间	系数	粘度, cSt	10 秒后剩余的 mL	水平	
[0158]	53P	0.5	400	1932 秒	1.2	2319	7 mL	2, 稍稠
	54P	0.4	400	1279 秒	1.2	1535	6 mL	2, 稍稠
	55P	0.6	500	2109 秒	8	16868	9.9 mL	3, 中等稠度

[0159] 表15

成分% (全部具有 NAOH 至 pH 4.0)	56P	57P	58P	59A
HCl 法舒地尔	-	-		1.8
氯化钠	0.2	0.2	0.2	0.2
EDTA 二钠	0.2	0.2	0.2	0.2
[0160] 甘油	10	10	10	10
甘露醇	10	10	10	10
透明黄原胶 80	0.35	0.30	0.25	0.20
离子交换树脂	4.68	4.68	4.68	4.68
乙酰磺胺酸钾	0.3	0.3	0.3	0.2
海藻酸	-	-	-	2.0

[0161] 表16A

		基于 IDDSI (国际吞咽困难饮食标准化倡议): 10 mL 制剂在 10 秒内通过注射器。		
样品详情	黄原胶的%	在 10 秒内流动的体积	剩余水平	水平
[0162] FAS 56P	0.35	4.5 mL	剩余 4-8 mL	2: 稍稠
FAS 57P	0.3	5.4 mL	剩余 4-8 mL	2: 稍稠
FAS 58P	0.25	7 mL	剩余 1-4 mL	1: 略稠
FAS 59A	0.2 + 2%海藻酸	1 mL	剩余超过 8 mL	3: 中等稠度

[0163] 表16B

		基于 Cannon 粘度计				平均粘度
样品详情	黄原胶的%	粘度计尺寸	以秒为单位的 时间	常数	以厘沱为单位的 粘度 (时间* 常数)	
[0164] FAS 56P	0.35	400	1135 1206	1.2	1362 1447.2	1404.6
FAS 57P	0.3	400	432 403	1.2	518.4 483.6	501
FAS 58P	0.25	300	720 925	0.25	180 231.25	205.63
FAS 59A	0.2 + 2% 海藻酸	400	1185	1.2	1422	1470.6

[0165] 基于粘度数据, 0.3% - 0.4% 黄原胶似乎产生适口可接受的稠度。研究更高的载药

量,同时改变树脂含量并将黄原胶保持在0.3%-0.4%的范围内。表17阐述了用于掩味的药物装载研究。

[0166] 表17

	65 和 66 是安慰剂	60	61	62	63	64	65P	66P
	HCl 法舒地尔	1.8	1.8	0.3	2.4	3.6	-	-
	甘油	10	10	10	10	10	10	10
	甘露醇	10	10	10	10	10	10	10
	透明黄原胶 80	0.30	0.40	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
[0167]	离子交换树脂	3.6	5.4	1.2	12.0	14.4	1.2	14.0
	乙酰磺胺酸钾	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.15	0.15
	树脂:药物比率 (w/w)	2.0	3.0	4.0	5.0	4.0	-	-
	注释	从掩味的角度来看,相关参数是树脂:药物比率和pH。树脂的量可以影响灰度。黄原胶水平影响稠度和沉降速率。					安慰剂的甜味剂减少	

[0168] 大多数反馈认为制剂61-63(载药量0.3%-2.4%)是适口的。然而,观察到制剂在储存时沉积并且不能很好地再分散。因此,研究中性悬浮(悬浮液)剂。表18列出了用于研究悬浮剂的制剂。

[0169] 表18

	成分, %	67	68	69	70	71
	HCl 法舒地尔	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
	甘油	10	10	10	10	-
	甘露醇	10	10	10	10	-
	透明黄原胶 80	0.3	-	-	-	0.3
[0170]	甲基纤维素	-	0.5	-	-	-
	HPMC	-	-	1	-	-
	聚维酮	-	-	-	1	-
	乙酰磺胺酸钾	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	离子交换树脂	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5
	氢氧化钠, 1 N 以将 pH 调整至 4.0					
	蒸馏水	适量至 100 mL				

[0171] 将制剂在60°C下储存过夜,然后观察沉积和再分散。表19示出了悬浮剂对物理稳定性的影响。

[0172] 表19

[0173]	制剂#	按原样	如底部	底部轻微摇动	剧烈摇动
	67 (XG)	沉积物	粘性沉积物	部分再分散	再分散的小沉积物
	68 (MC)	悬浮	絮状	易于再分散	悬浮泡沫状
	69 (HPMC)	悬浮	沉积物	部分再分散,	悬浮泡沫状
	70 (聚维酮)	全部沉降	粉末状沉积物	易于再分散	粉末易于沉降
	71 (XG#)	沉积物	粘性沉积物	部分再分散	再分散的小沉积物

[0174] 基于来自表19的数据,甲基纤维素似乎是有前景的。然后考虑以下方法。将药物溶解在水中。将树脂添加到溶液中。将pH调整至4。过滤并干燥树脂。测量滤液上的药物浓度。使用树脂制备悬浮液 (a) MC, (b) 黄原胶和 (c) 5% 交聚维酮和5% 甘油,以确定沉积是否将减少或消除。还用未过滤的交聚维酮制备制剂并进行比较。关于悬浮剂对物理稳定性的影响的制剂72-76在表20中示出。

[0175] 表20

成分, %	72A	73A	74A	75A	76A
FAS-树脂复合物	6.3	6.3	6.3	6.3	6.3
甘油	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
交聚维酮	5	5	5	-	-
甲基纤维素	-	-	-	1.2	-
黄原胶					0.3
最终 pH, 用 1 N NaOH 调整	4.73	未调整	3.89	3.89	4.02
蒸馏水		适量	适量	适量	适量

[0177] 用于制备制剂72-76的程序如下:首先将水在烧杯(约5ml)中称量,然后将药物溶解在水(18mg/ml)中。称量约90mg药物。然后将树脂添加到溶液中。(树脂:药物比率2.5)。添加约225mg树脂。将pH调整至4。使用0.45微米滤纸过滤溶液。在滤液上测量药物浓度。使药物-树脂复合物重悬。使用药物-树脂复合物与a) 甲基纤维素(MC)、b) 黄原胶以及c) 5% 交聚维酮和5% 甘油一起制备悬浮液,以查看沉积是减少还是消除。将所有制剂分成两个小瓶,并且一个在60°C下储存,另一个在室温下储存。观察结果如下:具有交聚维酮的制剂显示出沉降,但未形成粘性沉积物。树脂-药物复合物可以容易地重悬。未形成凝胶,并且考虑甲基纤维素和交聚维酮的组合。前一批MC太稠,并且考虑降低制剂中MC的百分比。用不同百分比的MC和交聚维酮制备两种制剂。树脂与药物的比率设定为2.5,并且药物的浓度设定为18mg/mL。表21示出了制剂的甲基纤维素和交聚维酮含量对物理稳定性的影响。

[0178] 表21

成分%	77A	78A
HCl法舒地尔	1.8	1.8
交聚维酮	2.0	4.0
MC	1.0	0.8
乙酰磺胺酸钾	0.3	0.3
离子交换树脂	4.5	4.5
pH	3.98	3.90
蒸馏水	适量	适量

[0180] 4天后,样品在60°C下变色为浅黄色。样品在25°C下是白色的。所有四个样品都显示出树脂沉降,但是树脂可以在摇动时重悬。小瓶底部变得澄清。制剂78A显示树脂粘附在小瓶的内壁上。

[0181] 研究弱阳离子交换树脂。从Coloron接收AMBERLITE树脂样品。AMBERLITE磺酸盐 IRP 69 (强树脂,与先前使用的树脂具有相同化学性质,但具有磺酸钠基团)、AMBERLITE波

拉克林钾IRP 88(弱树脂, -COOK)和AMBERLITE波拉克林IRP 64(-COOH)。AMBERLITE树脂(供应商: 卡乐康(Colorcon); 制造商: 杜邦)研究在表22中阐述。

[0182] 表22

树脂	形式	容量	粒度	装载 pH
AMBERLITE IRP 64	-COOH	10 mEq/g	< 1% 150 um	> 6
AMBERLITE IRP 69	-SO <sub>3</sub> Na	5 mEq/g	< 1% 150 um	
AMBERLITE IRP 88	-COOK		< 1% 150 um	

[0184] 研究了与树脂结合的法舒地尔。当树脂:API w/w比率为3或更大时, IRP 69和IRP 64两者结合>99%的法舒地尔, 而IRP 88在相同条件下结合>92%。IRP 69颜色较深。据观察, 具有IRP 69的制剂变色并沉积, 并且不容易再分散(形成粘性沉积物)。在60°C下储存过夜后, 具有IRP 64和88的制剂易于再分散。考虑使用这两种树脂进行进一步的制剂开发。IRP 64和IRP 88是具有羧酸基的弱阳离子交换树脂, 因此pH可以影响其离子交换容量。pH至少为6被认为充分利用其容量, 制剂的pH目标介于6与7之间。

[0185] 表23

成分, %	79A	80A	81A	82A	83A	84A
HCl 法舒地尔	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
甘油	10	10	10	10	10	10
交聚维酮	2.0	2.0	-	4	0.5	0.5
MC	1.0	1.0	1.5	-	1.25	1.25
乙酰磺胺酸钾	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
AMBERLITE IRP 88	5.4	--	5.4	5.4	4.5	4.5
AMBERLITE IRP 64	--	5.4	-	-	-	--
最终 pH	6.34		6.07	6.06	6.17	6.19
蒸馏水	适量	适量	适量	适量	适量	适量

[0187] 与具有交聚维酮的制剂(82)相比, 具有MC的制剂(81)更粘稠。将制剂小瓶密封并在60°C下储存。在过夜储存后, 制剂82显示粉末沉降, 并且制剂81是良好的悬浮液。然后关注IRP 88。在轻微摇动时, 在两种制剂81和82中, 悬浮液混合良好, 并且在底部处未观察到粘性沉积物。由于制剂81很粘稠, 因此一些粉末粘附到小瓶底部的内表面。将此小瓶与制剂79的小瓶进行比较。制剂79具有MC和交聚维酮两者。交聚维酮似乎有助于使粉末分散在制剂中。在制备期间将两种制剂涡旋并进行超声处理, 但制剂81显示出很少的小凝胶块。使用均质器(84), 并且将其与涡旋(83)的使用进行比较。

[0188] 对制剂83和84进行IDDSI流动测试([https://iddsi.org/IDDSI/media/images/Testing\\_Methods\\_IDDSI\\_Framework\\_Final\\_31\\_July2019.pdf](https://iddsi.org/IDDSI/media/images/Testing_Methods_IDDSI_Framework_Final_31_July2019.pdf))。将柱塞从10-mL注射器移除(从零线到10mL线为61.5mm), 然后在喷嘴堵塞时用制剂填充注射器。确定10秒自由流动后注射器中剩余的流体体积。在制剂83的情况下, 由于一次读数中的小凝胶块堵塞, 流动停止。制剂83和84的平均剩余体积分别为4.7mL和5.1mL。使用佳能粘度计#300确定制剂的动

力学粘度。发现制剂83和84的粘度值分别为78cSt和112cSt。

[0189] 品尝制剂84,并且未观察到苦味。感觉像是光滑凝胶。制剂83显示出少量小凝胶块。在这两种情况下,不溶性物质悬浮良好,并且没有快速沉降。将制剂83样品在60°C下储存。将制剂84在5°C、25°C和60°C下储存。物理稳定性似乎是可接受的。制剂84似乎是令人满意的制剂。进行初步研究以研究甲基纤维素、交聚维酮和IRP 88的水平,将载药量保持在18mg/mL。

[0190] 进行研究悬浮剂和树脂含量的研究。从沉积和再分散的角度来看,中性悬浮剂交聚维酮和甲基纤维素(MC)表现出最有前景的制剂。建议的低设置和高设置:交聚维酮:0.5%和2.0%;MC:0.8%和1.4%;AMBERLITE IRP 88:4.5%和6.3%。载药量为1.8%(18mg/mL)。pH=6。将样品置于60°C下并检查物理稳定性。当pH介于pH 6-7之间时,认为pH的影响最小。

[0191] 表24

FAS 制剂#	交聚维酮	MC	树脂	注射器中的剩余体积, mL (n=2)	IDDSI 等级	上清液水平高度, RT下24小时后, mm
85	-1	-1	-1	3	1, 略稠	15
86	1	-1	-1	4	2, 稍稠	10
[0192] 87	-1	1	-1	7	2, 稍稠	4
88	1	1	-1	8	2, 稍稠	2
89	-1	-1	1	2.5	1, 略稠	12
90	1	-1	1	2.9	1, 略稠	9
91	-1	1	1	7	2, 稍稠	6
92	1	1	1	7.85	2, 稍稠	3

[0193] 实例6

[0194] 进行另一项研究以研究树脂和悬浮剂:研究了三种树脂(A-IRP 64,波拉克林,COOH)(B-IRP 88,波拉克林钾,COOK)和(IRP-69,磺酸盐)以及三种不同类型的粘度构建剂(a-1.2%甲基纤维素,MC)、(d-0.3%黄原胶,XG)和(f-1.2% MC+0.5%聚维酮90F)。

[0195] 表25

制剂代码	A-a	A-d	A-f	B-a	B-d	B-f	C-a	C-f
波拉克林	1079.6 mg	1078.4 mg	1081.0 mg	-	-	-	-	-
[0196] 波拉克林钾	-	-	-	1081.5 mg	1083.3 mg	1081.5 mg	-	-
磺酸盐	-	-	-	-	-	-	1084.0 mg	1080.2 mg

[0197] MC	242.8 mg	-	241.2 mg	241.0 mg	-	241.6 mg	241.2 mg	239.8 mg
XG	-	60.4 mg	-	-	60.2 mg	-	-	-
聚维酮 90F	-	-	101.0	-	-	100.3 mg	-	103.7 mg

[0198] 制备上表中列出的制剂并通过IDDSI(注射器)流动测试进行测试。在测试期间,从

10mL塑料注射器(从零线到10mL线为61.5mm)移除柱塞。覆盖注射器喷嘴,并用10mL制剂填充注射器。释放喷嘴,并且流动在10秒停止。在注射器内部测量剩余的制剂。还使用注射器测量制剂的沉积。pH调整后的注射器和量筒测试结果在表26中阐述。将波拉克林和波拉克林钾样品的pH调整至约6.2。将磺酸盐样品的pH调整至约4.0。

[0199] 表26

项目	A-a	A-d	A-f	B-a	B-d	B-f	C-a	C-f
初始 pH	3.03	3.05	3.04	8.23	8.21	8.20	7.46	6.52
最终 pH	6.10	6.13	6.26	6.18	6.19	6.08	4.08	4.02
1 N NaOH 的液滴	45	27	32	-	-	-	-	-
1 N HCl 的液滴	-	-	-	48	75	67	20	22
注射器测试, 10 秒后 剩余, mL	5.9	1	6.2	6.2	1.2	5.2	6	6.6
	5.4	1	6.4	6.2	0.8	5.2	6	6.4
	平均 mL	5.7	1	6.3	6.2	1	5.2	6.5
量筒测试 (沉积)								
初始 mL	9.9	10	10	10	10	10	5	5
1 小时	9.9	10	10	10	10	10	5	5
23 小时								
固体层, mL	0.9	0.9	1.5	1.2	1	1.0	0.6	0.9
混浊层, mL	9.5	9.8*	6.0	6.5	9.5*	6.7	-#	-#
澄清层, mL	0.5	0.2	4.0	3.5	0.5	3.3	4.4	4.1

[0201] \*树脂更好地悬浮在黄原胶 (XG) 样品中

[0202] #在具有磺酸盐树脂的样品中没有浑浊层——这意味着顶层是澄清的, 沉积更快。

[0203] 固体层越厚意味着沉积越多。理想地, 所有都应该保持为一个浑浊层。但沉积产生底部固体层、中间浑浊层和顶部澄清层。所有含有MC的样品都显示出树脂沉降作为固体沉积层。与具有XG的层相比, 浑浊层不那么白。在具有MC和聚维酮的样品中, 顶部的澄清层要大得多。磺酸盐样品仅显示两层——底部沉积层和顶部澄清层。基于IDDSI (注射器) 测试, 所有具有MC的样品都是“稍稠的”, 并且具有XG的样品是“略稠的”。尽管MC样品具有高粘度, 但树脂在具有MC的样品中沉降。这些样品的小瓶显示出类似的沉积。将所有小瓶轻微摇动10次。在具有MC的所有样品中, 底部处的固体层未再分散。在具有XG的样品中, 沉积层容易再分散, 并且小瓶的底部可以是可见的。考虑使用MC和XG的混合物以避免沉积问题。

[0204] 表27

[0205]	成分 (%)	95A	96A	97A
	HCl 法舒地尔	1.8	1.8	1.8
	甘油	10	10	10
	乙酰磺胺酸钾	0.25	0.25	0.25
	黄原胶	0.2	0.3	0.2
	MC	0.6	0.4	0.9
	波拉克林	5.4	5.4	5.4
	1 N NaOH	将 pH 调整至 6.2		
	蒸馏水	适量		

[0206] FAS制剂95、96和97的IDDSI测试结果在表28中示出。值是10秒后注射器中剩余的制剂的体积 (mL)。

[0207] 表28

[0208]	制剂	测试1	测试2	平均值
	95A	7.0	7.0	7.0
	96A	7.2	7.4	7.2
	97A	9.0	9.0	9.0

[0209] 如表29中所阐述的制备更多使用黄原胶/MC组合作为悬浮剂的制剂。

[0210] 表29

[0211]	成分	98A	99A	100A
	HCl 法舒地尔	1.8	1.8	1.8
	甘油	10	10	10
	乙酰磺胺酸钾	0.25	0.25	0.25
	MC	1.2	--	0.5
	黄原胶	--	0.4	0.2
	波拉克林	5.4	5.4	5.4
[0212]	1 N NaOH	将 pH 调整至 6.2		
	蒸馏水	适量		

[0213] 将制剂98A-100A在5°C和40°C下储存3天,并测试物理稳定性。

[0214] 表30

[0215]	制剂	5°C	40°C
	具有MC的98A	悬浮,无饼状物形成	粉末沉降,形成凝胶
	具有黄原胶的99A	悬浮,无饼状物形成	悬浮,无饼状物形成
	具有MC和黄原胶的100A	悬浮,无饼状物形成	悬浮,无饼状物形成

[0216] 基于数据,制备制剂101A和102A并测试稳定性。

[0217] 表31

[0218]	成分	101A中的百分比	102A中的百分比
	HCl法舒地尔	1.8	1.8
	甘油	10	10

乙酰磺胺酸钾	0.25	0.25
透明黄原胶80	0.4	0.2
甲基纤维素A15C	-	0.5
波拉克林IRP 64	5.4	5.4
苯甲酸钠	0.2	0.2
薄荷调味剂	0.05	0.05
蒸馏水	适量至100mL	适量至100mL

[0219] 使用1N NaOH来调整pH。制剂101A和102A均质化后的最终pH分别为6.22和6.34。每种制剂制备100mL。使用20mL I型玻璃注射小瓶来填充10mL制剂。对于每种制剂,填充九(9)个小瓶以进行稳定性研究。在25°C/60%RH和40°C/75%RH下长达3个月的稳定性数据表明,制剂是化学稳定的。表32阐述了在25°C/60%RH下的悬浮液稳定性。表33阐述了在40°C/75%RH下的悬浮液稳定性。

[0220] 表32

制剂 ID	101A				102A			
	0	1M	2M	3M	0	1M	2M	3M
[0221] 测定*	98.3	100.5	101.2	97.6	97.4	100.9	99.3	-
纯度*	94.42	94.82	94.87	94.9	94.54	95.3	95.0	-
pH	6.22	6.11	6.07	6.18	6.34	6.26	6.22	-

[0222] \*认为测定的轻微波动是由于较小样品尺寸的均匀性。

[0223] \*\*峰面积百分比。其它峰是赋形剂峰。

[0224] 表33

制剂 ID	101A				102A			
	0	1M	2M	3M	0	1M	2M	3M
[0225] 测定	98.3	100.9	100.2	98.3	97.4	101.1	100.8	96.6
纯度	94.42	94.81	94.83	94.65	94.54	95.01	95.21	94.9
pH	6.22	6.03	6.00	6.09	6.34	6.21	6.17	6.29

[0226] 观察到微生物生长,这可以通过在制剂中包含抗微生物剂来解决。在五个月时,101A(仅黄原胶)沉积为饼状物,并且不容易再分散。102A(黄原胶/MC组合)易于再分散。基于这些结果,制备含有黄原胶和甲基纤维素以及防腐剂的制剂。

[0227] 实例7

[0228] pH对法舒地尔与AMBERLITE IRP 69树脂(一种含有硫酸盐官能团的离子交换树脂)的结合的影响。制备药物浓度为25mg/mL和50mg/mL的几批IRP 69和IRP 64树脂。将树脂添加到药物溶液中并搅拌30分钟。观察到上清液的pH分别为7.55和2.75。IRP 69树脂的上清液中的药物浓度非常低,为约250ug/mL,这表明FAS与IRP树脂强结合。药物:树脂比率为1:4。在较高pH下,与树脂结合的法舒地尔减少是由于法舒地尔质子化。表34描绘了研究中使用的各种样品的组成。结果在图1中图示。pH对法舒地尔与IRP 64树脂结合的影响在图2中描绘。在较低pH下,树脂未被完全去质子化,因此结合效率降低。

[0229] 表34



[0243]	条件	1	2
	溶出介质	900mL淡水	900mL 25mM缓冲液, 0.9%NaCl, pH 7.4

[0244] 释放数据在图3中示出。图3描绘了在两种不同条件下含法舒地尔的喷洒剂随时间变化的溶出的图。水介质中的低释放是由于缺乏离子与法舒地尔离子交换, 因此法舒地尔保持与树脂结合。

[0245] 实例8

[0246] 测试了法舒地尔的味觉阈值浓度。表39列出了法舒地尔水性组合物的浓度和第一味道测试者对法舒地尔水性组合物的感知。表39列出了法舒地尔水性组合物的浓度和第二味道测试者对法舒地尔水性组合物的感知。

[0247] 表39

[0248]	法舒地尔的浓度mg/mL	味道感知
	1.5	反感
	1.0	可感知但可忍受
	0.5	淡味
	0.1	淡味
	0.05	无法感知

[0249] 表40

[0250]	法舒地尔的浓度mg/mL	适口性*	苦味*	后味*
	0.5	2	7	5
	0.1	5	1	1
	0.05	不适用	不适用	不适用

[0251] \*1-10的标度, 10是苦味后味的最差品尝, 并且是适口性的最佳品尝。

[0252] 实例9

[0253] 提供了制造液体悬浮液的实例。助溶剂可以用作凝胶形成的辅助剂。使用黄原胶、甲基纤维素、卡波姆和其它聚合物制造凝胶可能是费力的过程。本文所述的程序可以减少制备凝胶的处理时间, 并且随后减少制备悬浮液制剂的处理时间。助溶剂(例如, PEG 300、PEG 300、丙二醇、甘油和乙醇)可以用作凝胶形成的辅助剂。首先用助溶剂润湿干燥的黄原胶和聚合物, 在恒定搅拌下向所述助溶剂中添加水。这些可以包含一种或多种润湿剂; 树胶实质上是增稠剂。可以使用的润湿剂的实例包含甘油和醇。例如, 可以使用2%乙醇溶液。助溶剂的添加防止了团块形成, 并且凝胶快速形成。当添加水和其它赋形剂并搅拌时, 凝胶分解并形成悬浮液——此产物是口服悬浮液制剂的实例。口服悬浮液制剂可以呈增稠溶液的形式。

[0254] 可以采用“一锅”工艺或“两锅”工艺或两者。在一锅工艺中, 使用单个容器将药物、树胶和树脂组合在一起。在两锅工艺中, 首先将药物和树脂组合在第一锅中, 然后转移到第二锅中与其它成分混合。因此, 可以通过使用一锅或两锅工艺的分批过程来制备制剂。在一锅工艺中, 产品可以在一个罐中制备。首先, 用助溶剂润湿树胶和聚合物, 并且然后可以制备凝胶。将水、药物、树脂和其它赋形剂添加到同一容器中。在两锅工艺中, 在第一罐中, 可以将药物溶液与树脂混合以将药物装载到树脂中。在第二罐中, 制备黄原胶和聚合物(例

如,纤维素醚)的凝胶。将两个罐的内容物混合以提供最终药物产品。产品可以使用任一工艺成功制备。

[0255] 一种或多种树脂可以按原样使用,或者可以用酸、碱或两者活化。树脂具有羧酸基团,其可以使用盐酸活化。酸打开树脂颗粒表面上的结合位点,并且也位于树脂的孔内。树脂可以例如使用氢氧化钠来中和。树脂的活化还有助于增强树脂与药物之间的相互作用。即使树脂未被活化,药物分子最终也将与树脂上的结合位点结合,并且可以制备令人满意的制剂。

[0256] 这些方法的优点在于它们可以相对独立于树脂的粒度而产生有效的药物结合。树脂颗粒可能不溶于水。树脂颗粒是多孔的。树脂上的结合位点可以在表面上并且大部分在孔内部。因此,未观察到树脂粒度对药物装载和释放的显著影响。

[0257] 可以在制剂中采用具有羧酸基团的可溶性赋形剂。此类赋形剂是对用于药物结合的含羧酸或磺酸盐的树脂的补充。此类赋形剂的实例是卡波姆。树脂具有羧酸基团或磺酸盐基团,法舒地尔药物离子与羧酸基或磺酸盐基团配对。有许多具有可电离羧酸基团的赋形剂,如羧甲基纤维素钠、海藻酸、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸和卡波姆。观察到药物与这些阳离子交换聚合物结合。将这些添加到制剂中将起到两个目的:通过胶凝作用增加粘度以及减少阻断苦味所需的树脂量。

[0258] 实例10

[0259] 检查药物:树脂比以确定它们对药物与树脂的总结合的影响。在上清液中通常存在一定量的处于溶解状态并且未结合的药物,即不含树脂的药物,这可能导致苦味。有利地,其可以例如通过使用可溶性赋形剂(例如,卡波姆)来保持最小化。卡波姆可以例如充当第二掩味剂。藻酸盐可以作为藻酸盐的补充或替代使用。使用第二掩味剂可以意味着使用更少的第一掩味剂。药物与树脂的比率是掩味有效性的参数。评估不同的药物:树脂比。Amberlite IRP 64Polarilex树脂的装载容量不低于10meq/g (DuPont™AmberLite™离子交换树脂产品数据表,2021年4月)。这相当于约3:1的法舒地尔与树脂w/w比率。在实践中,可以使用更多的树脂来掩盖法舒地尔的味道。可以采用按重量计在约1:2至约1:4.5的范围内的药物与树脂比率,其中1:3的比率给出一般可接受的结果。

[0260] 实例11

[0261] 对于这些示例制剂,树脂按原样使用,而制剂142没有活化。在针对批次157和163装载药物之前,用0.1N HCl活化树脂。所有三个批次142、157和163都是通过两锅工艺制备的。对于制剂142,由于强度较低并且树脂含量较低,因此树胶和甲基纤维素可以略高。制剂157是相反的。可以减少树胶和甲基纤维素的量。制剂163刚好合适。在一些情况下,上清液的味觉阈值可以为0.3-0.4mg/mL。制剂实例在表41中阐述。

[0262] 表41

示例制剂 (%w/w)					
制剂 ID	113	142	157	163	范围
HCl 法舒地尔半水合物	1.8	1.38	2.31	1.73	0.6-4.62
甘油	10	10	10	10	5-15
乙酰磺胺酸钾	0.25	0.25	0.24	0.25	0.2-0.4
透明黄原胶 80	0.3	0.24	0.2	0.24	0.1-0.5
甲基纤维素 A15C	0.5	0.5	0.2	0.3	0.1-0.6
聚克利 IRP 64	5.4	4.14	13.86	7.80	3.0-15.0
对羟基苯甲酸甲酯	0.25	0.25	0.25	0.25	0.2-0.3
对羟基苯甲酸丙酯钠	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02-0.04
醇 200 proof	2	2	2	2	0-4
水	适量	适量	适量	适量	适量
游离药物浓度, mg/mL	0.61	0.32	0.41	0.33	
适口性	可接受				

[0264] 实例12

[0265] 根据本公开产生的悬浮液制剂的另一实例在针对制剂172的表42中阐述。制剂172显示黄原胶不是可以用于实现稳定适口制剂的唯一树胶。

[0266] 表42

制剂ID(%w/w)	172
HCl法舒地尔半水合物	2.31
甘油	10
乙酰磺胺酸钾	0.25
结冷胶	0.35
甲基纤维素A15C	0.3
聚克利IRP 64	6.92
对羟基苯甲酸甲酯	0.25
对羟基苯甲酸丙酯钠	0.03
醇200proof	2
水	适量
适口性	可接受

[0268] 这些浓度仅为实例,并且可以基于本文所述的各种因素以及本领域中所理解的其它因素来选择味觉阈值浓度。

[0269] 实例13

[0270] 使用离子交换树脂来掩盖法舒地尔的味道。可以通过载药离子交换树脂产生不同的速释和缓释(sustained release)口服固体剂型。例如,可以产生“喷洒剂”。在将法舒地尔装载到离子交换树脂上之后,可以将所得药物-树脂复合物喷洒在软食上。树脂上的药物装载可以通过分批工艺或柱工艺来实现。药物-树脂的比率可以为3:1至1:10。药物-树脂复合物可以通过任何常规干燥工艺来进行干燥。干燥的药物-树脂复合物可以作为喷洒剂与软食一起给药。药物-树脂复合物可以被造粒以制备微粒或珠粒,以增加喷洒剂的粒度。可

以将微粒或珠粒包衣。还可以添加着色剂和调味剂。表43列出了制备的法舒地尔喷洒剂制剂的实例。

[0271] 表43

成分	百分比	功能
法舒地尔-树脂复合物	99.4975	活性物质
FD&C红色	0.0025	着色剂
香草调味剂	0.5	调味剂

[0273] 药物树脂复合物的微粒可以包衣以实现缓释特性。表44阐述了缓释法舒地尔微粒制剂的实例。

[0274] 表44

成分	百分比	功能
法舒地尔-树脂复合物	92.5	活性物质
乙基纤维素	10.0	缓释包衣
聚乙烯醇	2.5	成孔剂
醇	适量以制备分散体	包衣溶剂

[0276] 可以制备乙基纤维素和聚乙烯醇在醇中的分散体。分散体可以喷洒在流化床干燥器中的药物-树脂颗粒上。颗粒可以同时包衣和干燥。聚乙烯醇充当成孔剂,并且有助于缓慢释放药物。可以使用各种类型的包衣来提供药物从药物-树脂颗粒的控释。可以使用乳糖、糖、山梨醇粉末等来代替聚乙烯醇作为成孔剂。

[0277] 为了产生法舒地尔树脂复合物的微粒,使用了以下程序。将两克HCl法舒地尔半水合物溶解在20mL水中,向其中添加1克、2克或4克树脂IRP 64。用盐酸将pH调整至6.5。搅拌组合物并调整pH,直到pH一致。然后将树脂过滤并干燥。所得药物树脂复合物分别含有60%、50%和33%的药物。药物-树脂复合物中的载药量可以通过增加输入的药物:树脂比率来进一步增加。

[0278] 实例14

[0279] 产生用于悬浮液的粉末。药物-树脂复合物可以进一步被调配成提供用于悬浮液制剂的粉末。在这种情况下,可以将粉末制剂添加到水中以形成悬浮液。药物-树脂复合物不溶于水。制剂使水增稠,以便悬浮药物-树脂颗粒。用于悬浮药物产品剂型的粉末含有悬浮剂,并且可以含有甜味剂、调味剂和着色剂。可以添加防腐剂,使得悬浮液在短时间(如一天至四周)内稳定。可以添加润滑剂以帮助粉末流动和混合。表45列出了用于悬浮液制剂的粉末的组合物的实例。当将20mL和50mL水分别添加到制剂1和2中时,所得悬浮液的IDDSI流动测试结果为2级。可以将粉末填充在玻璃/塑料瓶中或可以供应在袋中。

[0280] 表45

成分	制剂1 (w/w%)	制剂2 (w/w%)	功能
药物-树脂复合物	70.2	46.0	活性物质
结冷胶	17.5	32.2	悬浮剂
微晶纤维素	7.0	11.5	悬浮剂
三氯蔗糖	5.2	10.3	甜味剂

## [0282] 实例15

[0283] 可以根据本公开来产生快速崩解片剂。快速崩解片剂(FDT)是适用于吞咽困难患者的另一种剂型。在勺子或其它容器上添加少量水,或在不添加水的情况下放入口中,片剂会迅速崩解。FDT可以是例如口腔崩解片剂(ODT)。

[0284] 快速崩解片剂可以通过常规工艺生产,例如,干法/湿法造粒、直接压片等。表46列出了根据本公开制备的一些FDT制剂的实例。所得片剂在一分钟内崩解。制剂9是ODT的实例。

## [0285] 表46

[0286]

系列#	6H	9	F16a	F16b	F30a	F30b
成分	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%	w/w%
药物树脂复合物	40	50.0	50	50.0	50	50
羟基乙酸淀粉钠	0	16.7	16.7	16.7	10	10
KOLLIDON 90F	0	0	20.8	20.8	20	20
HPMC (MHPC 50)	20	0	0	0	0	0
HPMC (E5)	0	16.7	0	0	0	0
结冷胶	0	0	0	0	5	5
黄原胶	0	0	0	0	0.4	0.4
微晶纤维素	40	16.7	12.5	0	14.6	0
LUDIFLASH	0	0	0	12.5	0	14.6

## [0287] 实例16

[0288] 泡腾片(ET)是可以根据本公开产生的固体剂型的另一个实例。法舒地尔药物-树脂复合物可以掺入泡腾片中。表47列出了根据本公开制备的按重量百分比计的法舒地尔泡腾片的组合物的实例。

## [0289] 表47

[0290]

成分	百分比	功能
药物-树脂复合物	52.1	活性物质
羟基乙酸淀粉钠	8.3	崩解剂
Kollidon 90F	9.4	粘合剂
结冷胶	5.2	粘合剂
微晶纤维素	3.8	粘合剂
LUDIFLASH	10.6	稀释剂
无水柠檬酸	4.7	泡腾剂
碳酸氢钠	5.7	泡腾剂
硬脂酸镁	0.2	润滑剂

[0291] 泡腾片可以通过常规方法制备。通过干法造粒和压缩制备以上实例。泡腾有助于崩解片剂。

## [0292] 实例17

[0293] 咀嚼片是可能产生的固体剂型的实例。树脂容易吸收水并膨胀。因此,咀嚼片中使用的树脂%可以小于20%。表48列出了可以根据本公开生产的可咀嚼法舒地尔片剂的组合

物的实例。例如,可以通过湿法造粒工艺来制备咀嚼片。

[0294] 表48

[0295]	成分	百分比	功能
	药物-树脂复合物	20	活性物质
	麦芽糊精	30.2	稀释剂
	甘露醇	26.6	稀释剂
	微晶纤维素	4.8	粘合剂
	交联羧甲基纤维素钠	5	粘合剂
	玉米淀粉	4.5	粘合剂
	阿斯巴甜	0.1	甜味剂
	葡萄调味剂	0.5	调味剂
	硬脂酸镁	0.3	润滑剂
	混合物中剩余的水	~ 8	过程辅助

[0296] 本公开包括任何顺序和/或任何组合的以下方面/实施例/特征:

[0297] 1. 一种口服药物组合物,其包括:

[0298] rho激酶抑制剂,所述rho激酶抑制剂选自由以下组成的组:法舒地尔、其药学上可接受的盐、其水合物、其前药、其取代衍生物、其代谢物及其任何组合;以及

[0299] 离子交换树脂。

[0300] 2. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中交换树脂与法舒地尔的比率为约2.5:1至约4.5:1(w/w)。

[0301] 3. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其被包装成单位剂量,其中所述单位剂量含有约60mg至约180mg的法舒地尔。

[0302] 4. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述离子交换树脂是第一掩味剂,并且所述口服药物组合物进一步包括第二掩味剂。

[0303] 5. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其被配制成干粉、微粒或珠粒。

[0304] 6. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述第二掩味剂包括甜味剂和调味剂中的一者或两者。

[0305] 7. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中至少50%的所述rho激酶抑制剂与所述离子交换树脂结合。

[0306] 8. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其进一步包括所述rho激酶抑制剂和所述离子交换树脂上的包衣。

[0307] 9. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述包衣包括肠溶包衣或调控释放包衣,或两者。

[0308] 10. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述包衣包括掩味剂。

[0309] 11. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其包括多个颗粒,所述多个颗粒包括所述rho激酶抑制剂和所述离子交换树脂。

[0310] 12. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其进一步包

括覆盖所述多个颗粒的包衣。

[0311] 13. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述离子交换树脂包括阳离子交换树脂。

[0312] 14. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述阳离子交换树脂包括甲基丙烯酸和二乙烯基苯的共聚物。

[0313] 15. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述阳离子交换树脂包括波拉克林。

[0314] 16. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述离子交换树脂与所述rho激酶抑制剂的比率为约10:1至约1:10。

[0315] 17. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其进一步包括树胶、保湿剂、螯合剂、抗氧化剂或防腐剂,或其任何组合。

[0316] 18. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述口服药物组合物被调配成固体剂型。

[0317] 19. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型被调配成用于在患者的口腔、肠道或两者中吸收所述rho激酶抑制剂。

[0318] 20. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型包括粉末、微粒或膜,或其任何组合。

[0319] 21. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型包括片剂或胶囊,或两者。

[0320] 22. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述片剂包括颊含片、舌下片、咀嚼片、速溶片、泡腾片、口腔崩解片或锭剂,或其任何组合。

[0321] 23. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型包括约25mg至约170mg的所述rho激酶抑制剂。

[0322] 24. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述口服药物组合物可以从固体剂型转化为水性组合物。

[0323] 25. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述口服药物组合物为单位剂量的非液体药物组合物,所述单位剂量包括介于60mg与180mg之间的盐酸法舒地尔半水合物和约150mg至约810mg的阳离子交换树脂。

[0324] 26. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述单位剂量包括约150mg至约630mg的阳离子交换树脂。

[0325] 27. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述rho激酶抑制剂以足以治疗神经退行性疾病的量存在。

[0326] 28. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述神经退行性疾病包括阿尔茨海默氏病、血管性痴呆、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、运动神经元病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、多发性硬化、进行性核上性麻痹(PSP)或皮质基底节综合征(CBS),或其任何组合。

[0327] 29. 一种治疗神经退行性疾病的方法,所述方法包括以足以治疗所述神经退行性疾病的量向患者施用根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的组合物。

[0328] 30. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的方法,其中所述组合物通过在

所述患者服用之前将所述组合物与食物或饮料或两者混合来施用。

[0329] 31. 一种口服药物组合物,其包括:

[0330] 法舒地尔、羟基法舒地尔或两者;以及

[0331] 离子交换树脂。

[0332] 32. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中交换树脂与法舒地尔、羟基法舒地尔或两者的比率为约2.5:1至约4.5:1(w/w)。

[0333] 33. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其被包装成单位剂量,其中所述单位剂量含有约60mg至约180mg的法舒地尔、羟基法舒地尔或两者。

[0334] 34. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中至少50%的所述法舒地尔、羟基法舒地尔或两者与所述离子交换树脂结合。

[0335] 35. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其进一步包括所述法舒地尔、羟基法舒地尔或两者和所述离子交换树脂上的包衣。

[0336] 36. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其包括多个颗粒,所述多个颗粒包括所述法舒地尔、羟基法舒地尔或两者和所述离子交换树脂。

[0337] 37. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述离子交换树脂与所述法舒地尔、羟基法舒地尔或两者的比率为约10:1至约1:10。

[0338] 38. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型被调配成用于在患者的口腔、肠道或两者中吸收所述法舒地尔、羟基法舒地尔或两者。

[0339] 39. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述固体剂型包括约25mg至约170mg的所述法舒地尔、羟基法舒地尔或两者。

[0340] 40. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述口服药物组合物为单位剂量的非液体药物组合物,所述单位剂量包括介于60mg与180mg之间的法舒地尔、羟基法舒地尔或两者和约150mg至约810mg的阳离子交换树脂。

[0341] 41. 根据任何前述或以下实施例/特征/方面所述的口服药物组合物,其中所述法舒地尔、羟基法舒地尔或两者以足以治疗神经退行性疾病的量存在。

[0342] 42. 一种口服药物组合物,其包括:

[0343] rho激酶抑制剂、其药学上可接受的盐、其水合物、其前药、其取代衍生物或其代谢物,或其任何组合;以及

[0344] 离子交换树脂。

[0345] 本说明书中引用或以其它方式提及的所有参考文献均通过引用整体并入本文以用于本公开的任何相关方面。本文所述的实施例的变型也是本公开的一部分。一个实施例的一个或多个元素可以与另一个实施例的一个或多个元素组合,同时仍落入本公开内。步骤的顺序可以变化,同时仍落入本公开内。本文所述的量、百分比和比率可以变化,同时仍落入本公开内。本文所述的任何两个值之间的范围和任何中间值也落入本公开。本文所述的实施例的等效物落入本公开内。

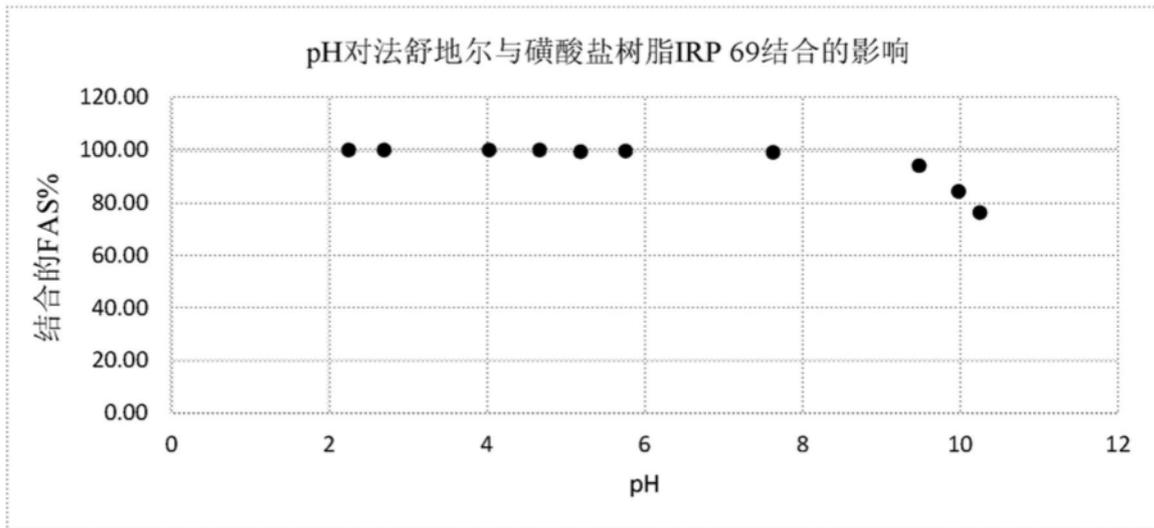


图1

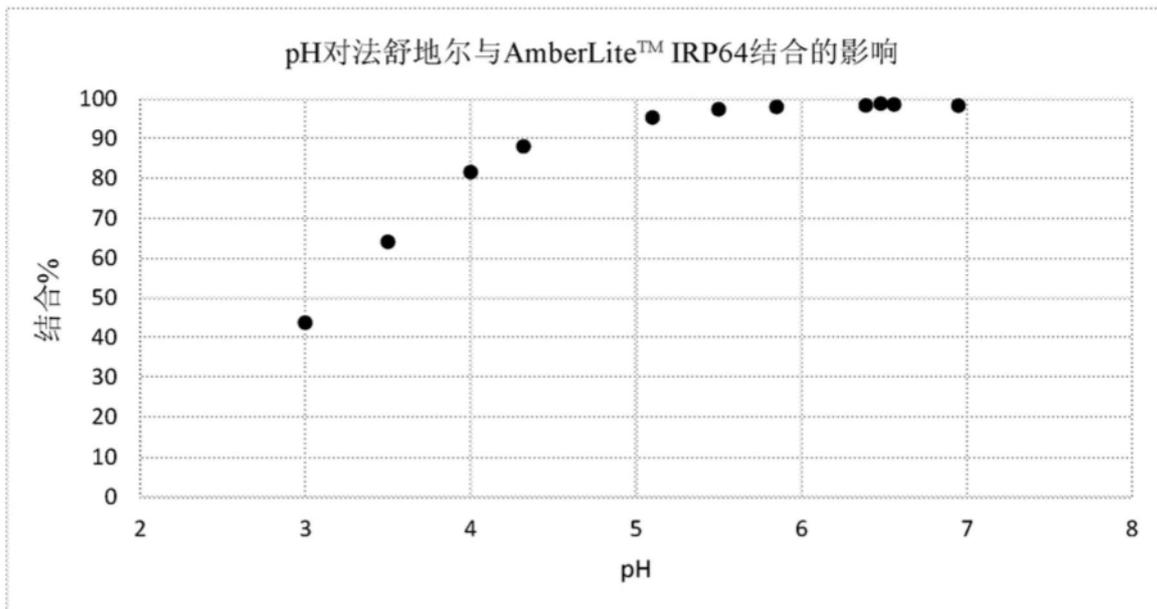


图2

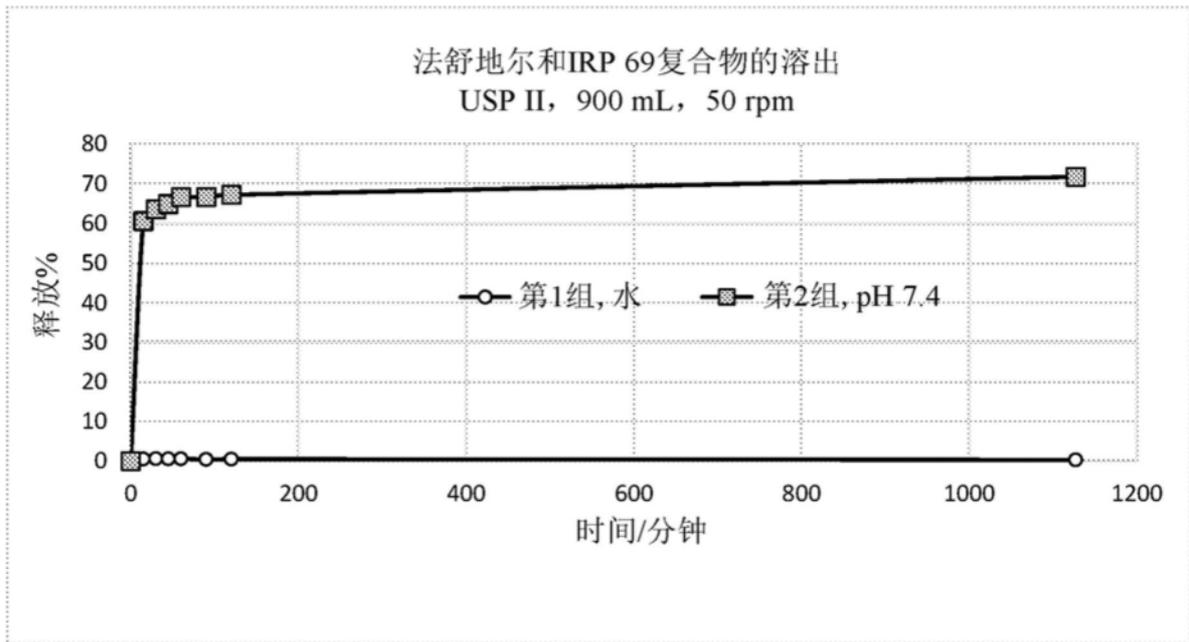


图3

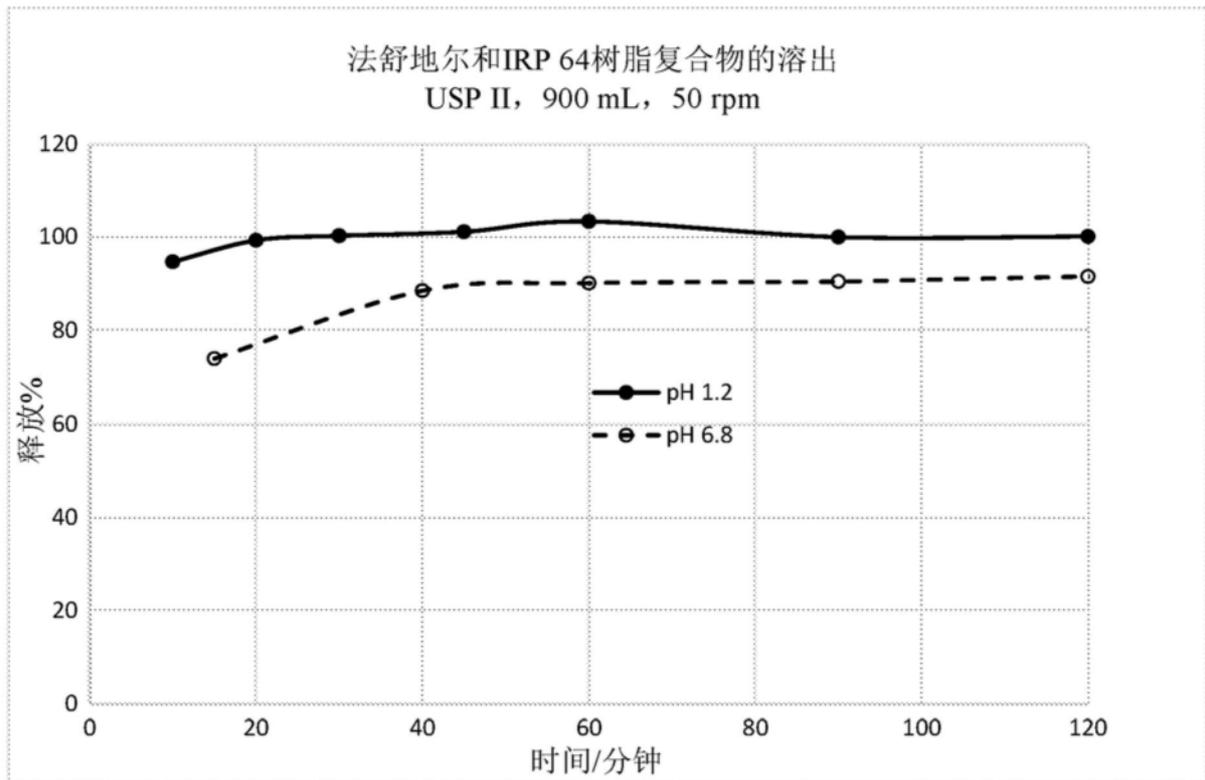


图4