



(21) 申请号 201880051580.3

(22) 申请日 2018.08.09

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110996915 A

(43) 申请公布日 2020.04.10

(30) 优先权数据  
1750977-9 2017.08.09 SE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.02.07

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/SE2018/050803 2018.08.09

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/032027 EN 2019.02.14

(73) 专利权人 阿尔比里奥公司  
地址 瑞典哥德堡

(72) 发明人 P-G. 吉尔伯格 N.O. 古斯塔夫森  
K. 洛夫格伦

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

专利代理师 许斐斐 刘国军

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/785 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2006280791 A1, 2006.12.14

US 5167965 A, 1992.12.01

EP 1273307 A1, 2003.01.08

DE 3930168 A1, 1991.03.14

WO 2017138876 A1, 2017.08.17

WO 2017138878 A1, 2017.08.17

WO 2017138877 A1, 2017.08.17

WO 9103249 A1, 1991.03.21

EP 0278464 A1, 1988.08.17

US 2003124088 A1, 2003.07.03

CA 2065151 A1, 1991.03.10

US 2010316722 A1, 2010.12.16

US 2010310607 A1, 2010.12.09

审查员 赵陆海

权利要求书2页 说明书21页

(54) 发明名称

考来烯胺丸粒、口服考来烯胺制剂及其用途

(57) 摘要

本发明涉及包含考来烯胺的小丸粒。所述丸粒具有高考来烯胺含量,并且足够稳定到可以涂覆一个或多个涂层。本发明还涉及包含这样的丸粒的多颗粒药物递送系统。本发明进一步涉及用于将考来烯胺靶向递送到结肠的口服制剂,上述口服制剂包含多个用结肠释放涂层涂覆的考来烯胺丸粒。本发明还涉及该制剂用于治疗胆汁酸吸收不良和胆汁酸腹泻的用途。

1. 一组未涂覆的挤出和滚圆丸粒,每个丸粒包含至少70%w/w考来烯胺和
  - i. 至少6%w/w粘合剂和至少2%w/w丙烯酸共聚物的组合;
  - 或
  - ii. 至少5%w/w粘合剂和至少3%w/w丙烯酸共聚物的组合;
  - 或
  - iii. 至少6%w/w粘合剂、至少1%w/w丙烯酸共聚物和至少10%w/w微晶纤维素的组合;
  - 或
  - iv. 至少5%w/w粘合剂、至少2%w/w丙烯酸共聚物和至少20%w/w微晶纤维素的组合;其中所述粘合剂包含纤维素醚与乙烯吡咯烷酮基聚合物的组合,或者纤维素醚;以及其中所述挤出和滚圆丸粒表现出低于3%的碎性。
2. 根据权利要求1所述的丸粒,其中所述粘合剂是纤维素醚。
3. 根据权利要求1所述的丸粒,其中所述粘合剂包含纤维素醚与乙烯吡咯烷酮基聚合物的组合。
4. 根据权利要求1所述的丸粒,其中所述纤维素醚是甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素钠或者包含这些纤维素醚中的两种或更多种的混合物。
5. 根据权利要求1所述的丸粒,其中所述乙烯吡咯烷酮基聚合物是共聚维酮。
6. 根据权利要求1所述的丸粒,其中所述丙烯酸共聚物是铵基甲基丙烯酸共聚物。
7. 根据权利要求1所述的丸粒,其中所述丸粒包含至少85%w/w考来烯胺。
8. 根据权利要求1所述的丸粒,其中所述丸粒的直径为1000 $\mu$ m至1600 $\mu$ m。
9. 根据权利要求1所述的丸粒,其被配制用于结肠靶向递送。
10. 一种多颗粒药物递送系统,其包含多个根据权利要求1所述的丸粒。
11. 根据权利要求10所述的药物递送系统,其中所述考来烯胺丸粒被配制用于结肠靶向递送。
12. 根据权利要求11所述的药物递送系统,其中所述结肠靶向递送是基于酶控释放。
13. 根据权利要求11所述的药物递送系统,其中所述结肠靶向递送是基于pH和扩散控制释放的。
14. 一种用于将考来烯胺靶向递送到结肠的口服制剂,包含:
  - a) 多个根据权利要求1所述的挤出和滚圆丸粒;和
  - b) 包围所述丸粒的结肠释放涂层。
15. 根据权利要求14所述的制剂,其中所述结肠释放涂层是有弹性的。
16. 根据权利要求14所述的制剂,其中所述结肠释放涂层包含淀粉。
17. 根据权利要求16所述的制剂,其中所述淀粉是抗性淀粉2型(RS2)。
18. 根据权利要求14所述的制剂,其中所述结肠释放涂层包含扩散控制的内涂层和肠溶外涂层。
19. 根据权利要求18所述的制剂,其中所述扩散控制的内涂层包含聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)1:2:0.2、1:2:0.1或其组合。
20. 根据权利要求18所述的制剂,其中所述肠溶外涂层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。
21. 根据权利要求14所述的制剂在制备用于治疗或预防胆汁酸吸收不良的药物中的用

途。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述胆汁酸吸收不良是回肠疾病、回肠切除术或回肠旁路的结果,胆汁酸过度产生或肝脏胆汁酸合成的反馈抑制不良的结果,或者胆囊切除术、迷走神经切断术、小肠细菌过度生长(SIBO)、腹部疾病、胰功能不全、胰腺移植、放射性肠炎、胶原性结肠炎、镜下结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、溃疡性结肠炎或肠易激综合征的结果。

23. 根据权利要求14所述的制剂在制备用于治疗或预防胆汁酸腹泻的药物中的用途。

24. 根据权利要求14所述的制剂在制备用于治疗或预防口服施用IBAT抑制剂之后的胆汁酸腹泻的药物中的用途。

25. 根据权利要求14所述的制剂在制备用于治疗或预防在包括口服施用IBAT抑制剂的治疗胆汁淤积性肝病之后的胆汁酸腹泻的药物中的用途。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述IBAT抑制剂是:

1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧丙基)-氨基甲酰基]-4-羟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;或

1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂萘;

或其可药用盐。

## 考来烯胺丸粒、口服考来烯胺制剂及其用途

[0001] 本发明涉及包含考来烯胺(cholestyramine)的小丸粒。所述丸粒具有高考来烯胺含量,并且足够稳定到可涂覆一个或多个涂层。本发明还涉及包含此类丸粒的多颗粒药物递送系统。本发明进一步涉及用于将考来烯胺靶向递送到结肠的口服制剂,所述口服制剂包含多个用结肠释放涂层涂覆的考来烯胺丸粒。本发明还涉及该制剂用于治疗胆汁酸吸收不良和胆汁酸腹泻的用途。

### 背景技术

[0002] 胆汁酸吸收不良是特征在于结肠中胆汁酸过量的病症,其经常会导致慢性腹泻。胆汁酸是在肝脏中合成和耦合的类固醇酸。其由肝脏分泌,通过胆管系统到达小肠,在这里其参与膳食脂质和脂溶性维生素的溶液化和吸收。当它们到达回肠时,胆汁酸被再吸收到门静脉循环中并返回到肝脏。一小部分分泌的胆汁酸不会在回肠再吸收,而是到达结肠。在这里,细菌作用导致胆汁酸的去耦合和去羟基作用,产生次级的胆汁酸去氧胆酸盐和石胆酸盐。

[0003] 在结肠中,胆汁酸(特别是去羟基的胆汁酸鹅脱氧胆酸盐和去氧胆酸盐)刺激电解质和水的分泌。这增加了结肠运动并缩短了结肠通过时间。如果过量存在,则胆汁酸产生腹泻,并且伴有其他胃肠道症状,诸如,腹胀、紧迫感和大便失禁。在这种胆汁盐或胆汁酸吸收不良或BAM的病症的理解方面有若干最新进展(Pattni and Walters, Br. Med. Bull. 2009, vol 92, p. 79-93; Islam and Di Baise, Pract. Gastroenterol. 2012, vol. 36 (10), p. 32-44)。取决于末端回肠吸收胆汁酸的障碍的诱因,胆汁酸吸收不良可被分为1型、2型和3型BAM。

[0004] 腹泻也可能是在用提高胆汁酸生产和/或影响小肠对胆汁酸的再吸收的药物(诸如,用回肠胆汁酸吸收 (IBAT) 抑制剂治疗)之后大肠中的高胆汁酸浓度的结果。

[0005] 目前对胆汁酸吸收不良的治疗旨在从小肠近端部分开始在胃肠道中结合过量的胆汁酸,从而减少胆汁酸的分泌作用。为此,通常使用考来烯胺作为胆汁酸螯合剂。考来烯胺(或消胆胺;CAS号11041-12-6)是一种强碱性阴离子交换树脂,其几乎不溶于水,并且不从胃肠道吸收。相反,其在小肠中吸收和结合胆汁酸以形成不溶性复合物。在胆汁酸与树脂结合之后形成的复合物在粪便中排泄。由此该树脂阻止了通过肝肠循环的胆汁酸的正常再吸收,导致胆固醇向胆汁酸的转化增加,以替代从再吸收中去除的胆汁酸。这种转化主要通过减少低密度脂蛋白(LDL)胆固醇而降低了血浆胆固醇浓度。

[0006] 考来烯胺也在高胆固醇血症、II型高脂蛋白血症和2型糖尿病的治疗中用作降血脂药。此外,其用于减轻与回肠切除术、克罗恩病、迷走神经切断术、糖尿病性迷走神经病和放疗相关的腹泻,以及用于治疗胆汁淤积患者的瘙痒症。

[0007] 在目前的高脂血症和腹泻的治疗中,口服考来烯胺剂量为每天12-24g,作为单一剂量施用或至多4个分剂量施用。在瘙痒症的治疗中,4-8g的剂量通常就足够了。可在3-4周内逐渐引入考来烯胺以最小化胃肠道反应。最常见的副作用是便秘,而其他胃肠道副作用是腹胀、腹部不适和疼痛、胃灼热、肠胃气胀和恶心/呕吐。由于胆汁中的胆固醇浓度增加,

存在增加的胆结石风险。高剂量可能因干扰脂肪的胃肠吸收以及伴随的脂溶性维生素吸收减少而导致脂肪泻。慢性施用可能因与维生素K缺乏相关的低凝血酶原血症而导致出血倾向增加,或者可能因钙和维生素D吸收受损而导致骨质疏松症。也有皮疹以及舌部、皮肤和肛周区域瘙痒的偶发报告。由于味道和质地差以及多种副作用,>50%的患者在12个月内中断治疗。

[0008] 使用考来烯胺的现有治疗的另一项缺点是该药剂会减少同时施用的其他药物的吸收,所述其他药物诸如雌激素、噻嗪类利尿剂、地高辛和相关生物碱、洛哌丁胺、苯基丁氮酮、巴比妥类药物、甲状腺激素、华法林和一些抗生素。因此建议其他药物应当在考来烯胺施用之前至少1小时或者之后4-6小时摄入。可能仍然需要对同时施用药物的剂量进行调整。

[0009] 鉴于这些副作用,如果能将考来烯胺配制成结肠释放制剂,即,用于在结肠的近端部分释放考来烯胺,则将会是理想的。这样的制剂可以需要较低剂量的考来烯胺,并且应在质地和味道方面具有较好的性质,因此可被患者更好地忍耐。更重要地,考来烯胺的结肠释放应当不会产生与其他药物的相互作用和应当不会引发脂肪和脂溶性维生素吸收不良的风险,同时仍然结合胆汁酸以便减少结肠分泌和运动的增加。此外,出于患者依从性的原因,如果能将需要摄入的药丸数保持尽可能低,则将会是理想的。因此,每个药丸应当包含尽可能多的考来烯胺。

[0010] EP 1273307公开了用于预防胆汁酸腹泻的制剂,其包含用聚合物涂覆的胆汁酸吸附剂以便允许在从小肠下部到盲肠的区域周围释放胆汁酸吸附剂。据显示,用HPMCAS-HF或乙基纤维素涂覆的考来烯胺颗粒在模拟胃部环境的条件下展示了广泛的溶胀和爆裂。

[0011] Jacobsen等人(Br. Med. J. 1985, vol. 290, p. 1315-1318)描述了如下研究:其中对经历了回肠切除术的患者施用了以邻苯二甲酸乙酸纤维素涂覆的500mg考来烯胺片剂(每天12片)。在此项研究的14名患者中的5名中,片剂没有在理想位置崩解。

[0012] WO 2017/138876公开了包含至少70%的考来烯胺的考来烯胺丸粒。这些丸粒包含少量乙烯吡咯烷酮基聚合物作为粘合剂。

[0013] WO 2017/138877和WO 2017/138878公开了用于将考来烯胺靶向递送到结肠的口服制剂,该制剂包含多个涂覆的考来烯胺丸粒。

[0014] 尽管在该领域已经取得进步,但仍然需要进一步改善的考来烯胺制剂。特别是,需要具有高考来烯胺含量并且在涂覆过程中稳定的小考来烯胺颗粒。

## 发明内容

[0015] 本发明提供了稳定的小丸粒,其具有至少70%的考来烯胺含量,并且足够稳定以经受传统用于施加一个或多个涂层的条件。特别是,本发明提供了一组丸粒,每个丸粒包含至少70%w/w考来烯胺和

[0016] i. 至少7%w/w粘合剂;或

[0017] ii. 至少6%w/w粘合剂和至少2%w/w丙烯酸共聚物(acrylate copolymer)的组合;或

[0018] iii. 至少5%w/w粘合剂和至少3%w/w丙烯酸共聚物的组合;或

[0019] iv. 至少6%w/w粘合剂、至少1%w/w丙烯酸共聚物和至少10%w/w微晶纤维素的组

合;或

[0020] v. 至少5%w/w粘合剂、至少2%w/w丙烯酸共聚物和至少20%w/w微晶纤维素的组合;

[0021] 条件是所述粘合剂不是仅乙烯吡咯烷酮基聚合物。

[0022] 丸粒可用一个或多个阻止考来烯胺在丸粒到达结肠之前释放的涂层来涂覆。

[0023] 在另一方面,本发明提供了一种包含多个如本文所述的考来烯胺丸粒的多颗粒药物递送系统,更具体地,提供了一种其中考来烯胺丸粒被配制用于结肠靶向递送的药物递送系统。

[0024] 在仍然另一方面,本发明提供了一种用于将考来烯胺靶向递送到结肠的口服制剂,其包含多个如本文所述的丸粒和包围所述丸粒的结肠释放涂层。小考来烯胺丸粒和结肠释放涂层的组合允许考来烯胺的剂量减少到例如每日2次,每次1.5g。据信该考来烯胺剂量足以在结肠中结合过量的胆汁酸。因此所述制剂可用于治疗或预防胆汁酸吸收不良和胆汁酸腹泻。

[0025] 发明详述

[0026] 已发现可通过从包含考来烯胺和合适的粘合剂(诸如纤维素醚)的混合物挤出和滚圆丸粒可得到稳定的考来烯胺小颗粒。这样的丸粒具有高考来烯胺含量并且足够稳定以耐受通常用于施加一个或多个涂层的条件。

[0027] 在第一方面,本发明涉及一组丸粒,每个丸粒包含至少70%w/w考来烯胺,和

[0028] i. 至少7%w/w粘合剂;或

[0029] ii. 至少6%w/w粘合剂和至少2%w/w丙烯酸共聚物的组合;或

[0030] iii. 至少5%w/w粘合剂和至少3%w/w丙烯酸共聚物的组合;或

[0031] iv. 至少6%w/w粘合剂、至少1%w/w丙烯酸共聚物和至少10%w/w微晶纤维素的组合;或

[0032] v. 至少5%w/w粘合剂、至少2%w/w丙烯酸共聚物和至少20%w/w微晶纤维素的组合;

[0033] 其中所述粘合剂包含选自下组的试剂:纤维素醚、乙烯吡咯烷酮基聚合物、蔗糖、乳糖、卡拉胶、淀粉、藻酸、藻酸钠、山嵛酸甘油酯、聚环氧乙烷、壳聚糖、加拿巴蜡(carnauba wax)、明胶、阿拉伯树胶、瓜尔胶和聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物或其组合;

[0034] 条件是所述粘合剂不是仅乙烯吡咯烷酮基聚合物。

[0035] 如本文所用,术语“丸粒”是指挤出丸粒,即,通过挤出和滚圆获得的丸粒。挤出丸粒的制备通常包含以下步骤:将粉末与液体混合以得到湿物质,挤出湿物质,将挤出物滚圆,并干燥湿丸粒。

[0036] 最重要的是丸粒足够稳定以耐受操作过程中的机械应力,诸如,在丸粒的干燥和涂覆期间。丸粒的稳定性可以脆性表达,这是固体物质(诸如,片剂、颗粒、球粒或丸粒)通过例如磨损、破裂或变形而被减小为较小的块的能力。脆性程度低表示固体物质仅在很小程度上破碎成较小的块。如本文所用,脆性被定义为当丸粒经历机械应变(诸如,翻滚、振动、流化等)时丸粒质量的减少。测量脆性的方法在本领域中是已知的(例如,欧洲药典8.0,第2.9.7或2.9.41号测试)。

[0037] 与上文所指出的相比包含较少量粘合剂和/或丙烯酸共聚物导致较低产率和较高

脆性的丸粒。尽管通常无法定义可接受的丸粒脆性限制,但据报道脆性值 $<1.7\%w/w$ 的脆性对于耐受与流化床涂覆、加工和其他工艺相关的应力来说是可接受的 (Vertommen and Kinget, Drug Dev. Ind. Pharm. 1997, vol. 23, p. 39-46)。然而,对于本发明的考来烯胺丸粒来说,已发现 $3.2\%$ 的脆性仍然是可接受的。脆性优选低于 $3.5\%$ ,诸如,低于 $3.0\%$ ,或诸如,低于 $2.5\%$ ,或诸如,低于 $2.0\%$ ,更优选低于 $1.5\%$ ,甚至更优选低于 $1.0\%$ ,仍然更优选低于 $0.5\%$ 。

[0038] 在优选实施方式中,本发明涉及一组丸粒,每个丸粒包含至少 $70\%w/w$ 考来烯胺,和

[0039] i. 至少 $7\%w/w$ 粘合剂;或

[0040] ii. 至少 $6\%w/w$ 粘合剂和至少 $2\%w/w$ 丙烯酸共聚物的组合;或

[0041] iii. 至少 $5\%w/w$ 粘合剂和至少 $3\%w/w$ 丙烯酸共聚物的组合;或

[0042] iv. 至少 $6\%w/w$ 粘合剂、至少 $1\%w/w$ 丙烯酸共聚物和至少 $10\%w/w$ 微晶纤维素的组合;或

[0043] v. 至少 $5\%w/w$ 粘合剂、至少 $2\%w/w$ 丙烯酸共聚物和至少 $20\%w/w$ 微晶纤维素的组合;

[0044] 其中所述粘合剂包含纤维素醚,或纤维素醚与乙烯吡咯烷酮基聚合物的组合。

[0045] 纤维素醚可为适合用于药物和口服用途的任何纤维素醚。合适的纤维素醚的实例包括:甲基纤维素;乙基纤维素;乙基甲基纤维素;羟乙基纤维素(羟乙基纤维素乙基醚);羟乙基纤维素;羟乙基甲基纤维素;羟丙基纤维素(HPC);羟丙甲纤维素(HPMC或羟丙基甲基纤维素);羧甲基纤维素(CMC)或其钠盐(NaCMC);和包含两种或更多种上述纤维素醚的混合物。

[0046] 乙烯吡咯烷酮基聚合物可为聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)或乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(共聚维酮(copovidone))。聚维酮是一种由N-乙烯吡咯烷酮制成的线性水溶性聚合物。共聚维酮(也称copolyvidone)是质量比为 $6:4$ 的1-乙基-2-吡咯烷酮(聚维酮)与乙酸乙烯酯的线性水溶性共聚物。在优选实施方式中,乙烯吡咯烷酮基聚合物是共聚维酮。

[0047] 在一个实施方式中,所述粘合剂是纤维素醚(即,所述粘合剂不含乙烯吡咯烷酮基聚合物)。纤维素醚优选为甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素钠或者包含两种或更多种这些纤维素醚的混合物。

[0048] 在另一个实施方式中,所述粘合剂包含纤维素醚和乙烯吡咯烷酮基聚合物二者。纤维素醚优选为甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素或羧甲基纤维素钠或者包含两种或更多种这些纤维素醚的混合物,并且乙烯吡咯烷酮基聚合物优选为共聚维酮。

[0049] 丙烯酸共聚物可为包含丙烯酸单体(acrylate monomer)的任何可药用共聚物。丙烯酸单体的实例包括但不限于丙烯酸(acrylic acid)、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(methacrylate)、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸三甲胺基乙酯和甲基丙烯酸二甲氨基乙酯。已知有几种商品名为Eudragit®的丙烯酸共聚物。

[0050] 聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)是丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和少量甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物(一种具有季铵基团的甲基丙烯酸酯)的共聚物。该共聚物也被称为铵基甲基丙烯酸共聚物。其是不溶的,但铵盐基团的存在使得该共聚物可渗透。所述共聚物可以 $1:2:0.2$ 混合物(A型)或 $1:2:0.1$ 混合物

(B型)获得。A型和B型的30%水分散液分别以商品名 Eudragit®RL 30D和 Eudragit®RS 30D出售。

[0051] 聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1是丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物。其不溶于酸性介质,但在pH 7.0以上因盐形成而溶解。30%水分散液以商品名 Eudragit®FS 30D出售。

[0052] 聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1是丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸共聚物。其在pH 5.5以下的酸性介质中不溶,但在高于此pH时因盐形成而溶解。30%水分散液以商品名 Eudragit®L 30D-55出售。

[0053] 其他合适的丙烯酸共聚物包括聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯)2:1,其是丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的水不溶性共聚物。30%水分散液以商品名 Eudragit®NE 30D和 Eudragit®NM 30D出售。

[0054] 优选的丙烯酸共聚物是铵基甲基丙烯酸共聚物、聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1和聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1。更优选地,丙烯酸聚合物是铵基甲基丙烯酸共聚物,最优选丙烯酸聚合物是聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲铵基乙酯氯化物)1:2:0.2。

[0055] 丸粒可进一步包含赋形剂,诸如,微晶纤维素。微晶纤维素,或MCC,是经纯化的,具有较短的结晶聚合物链的部分解聚的纤维素。其粘合性能使MCC是药物制剂中最常用的填料和粘合剂之一。在一个实施方式中,丸粒包含0-20%w/w微晶纤维素,诸如,0-10%w/w微晶纤维素。在更优选的实施方式中,丸粒包含0-5%w/w微晶纤维素。在另一个实施方式中,丸粒不含微晶纤维素。

[0056] 丸粒的尺寸最初由用于挤出步骤的筛网的直径控制。在挤出和滚圆步骤之后,可对丸粒进行筛分以得到具有窄尺寸分布的丸粒部分。考来烯胺丸粒的直径优选为500 $\mu$ m至3000 $\mu$ m,更优选750 $\mu$ m至2000 $\mu$ m,甚至更优选1000-1600 $\mu$ m。在最优选的实施方式中,丸粒的直径为1000-1400 $\mu$ m。

[0057] 由于其物理特质,考来烯胺粉未能吸收大量水,这导致材料的可观的溶胀。因此,为从干考来烯胺制备湿物质,必须添加比用于从干成分制备湿物质时正常所用的更多的水。已观察到形成丸粒的最佳条件在如下条件下获得:当向干成分的混合物中添加的水量使得成分能形成面团样稠度时。在一个实施方式中,向干成分的混合物中添加总量为考来烯胺量的至少1.5倍(w/w)的水,更优选总量为考来烯胺量的至少1.75倍(w/w),和甚至更优选总量为考来烯胺量的至少2.0倍(w/w)。在另一个实施方式中,添加总量为干成分量的至少1.9倍(w/w)的水,更优选总量为干成分量的至少2.0倍(w/w),更优选总量为干成分量的至少2.1倍(w/w)。

[0058] 未涂覆的丸粒在水性条件下快速崩解。然而,它们足够稳定以耐受将一个或多个涂层施加到丸粒上所必须的条件。

[0059] 由于考来烯胺丸粒应在结肠中结合过量胆汁酸,它们应当被配制用于结肠靶向递送。这可通过以下方式实现:将考来烯胺丸粒用一个或多个在丸粒到达结肠之前延迟考来烯胺释放的层涂覆。

[0060] 因此,在另一方面,本发明涉及一种包含如本文所述的多个考来烯胺丸粒的多颗

粒药物递送系统。在优选实施方式中,考来烯胺丸粒被配制用于结肠靶向递送。随后将丸粒用一个或多个涂层涂覆,所述涂层在涂覆颗粒到达大肠,特别是近侧结肠之前延迟考来烯胺从丸粒的释放。在一个实施方式中,结肠靶向递送是基于丸粒的酶控释放。在另一个实施方式中,结肠靶向递送是基于丸粒的pH和扩散控制释放的。

[0061] 由于其极低的溶解度,考来烯胺不会因其从制剂中溶解并扩散到肠道中而被从包含涂覆的考来烯胺丸粒的制剂中“释放”。相反,考来烯胺可能停留在涂覆丸粒的逐渐降解的结构中。因此,如本文所用,术语考来烯胺的“释放”是指考来烯胺到达肠道内含物以结合其中的组分(即,胆汁酸)的可用性。

[0062] 在另一方面,本发明涉及一种用于将考来烯胺靶向递送到结肠的口服制剂,其包含:

[0063] a) 如本文所公开的多个丸粒;和

[0064] b) 包围所述丸粒的结肠释放涂层。

[0065] 在另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包含:

[0066] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0067] b) 包围所述丸粒的涂层,其中所述涂层能够将考来烯胺的释放靶定在结肠中,

[0068] 其中多于70%的考来烯胺在结肠中释放。

[0069] 在一些实施方式中,多于75%的考来烯胺在结肠中释放。在其他实施方式中,多于80%的考来烯胺在结肠中释放。在其他实施方式中,多于85%的考来烯胺在结肠中释放。在仍然其他的实施方式中,多于90%的考来烯胺在结肠中释放。

[0070] 在仍然另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包括:

[0071] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0072] b) 包围所述丸粒的涂层,其中所述涂层能够将考来烯胺的释放靶定在结肠中,

[0073] 其中少于30%的考来烯胺在小肠中释放。

[0074] 在一些实施方式中,少于25%的考来烯胺在小肠中释放。在其他实施方式中,少于20%的考来烯胺在小肠中释放。在其他实施方式中,少于15%的考来烯胺在小肠中释放。在仍然其他的实施方式中,少于10%的考来烯胺在小肠中释放。

[0075] 在另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包括:

[0076] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0077] b) 包围所述丸粒的涂层,其中所述涂层能够将考来烯胺的释放靶定在结肠中,

[0078] 其中所述丸粒显示脆性低于3.5%,使用欧洲药典8.0第2.9.7号测试测量。

[0079] 在一些实施方式中,丸粒显示脆性低于3.0%。在其他实施方式中,丸粒显示脆性低于2.5%。在其他实施方式中,丸粒显示脆性低于2.0%。在其他实施方式中,丸粒显示脆性低于1.5%。在其他实施方式中,丸粒显示脆性低于1.0%。在仍然其他的实施方式中,丸粒显示脆性低于0.5%。

[0080] 在另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包括:

[0081] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0082] b) 包围所述丸粒的涂层,其中所述涂层能够将考来烯胺的释放靶定在结肠中,

[0083] 其中在5.5的pH在6小时之后释放了少于30%的考来烯胺,其使用USP溶解设备2(浆)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0084] 在一些实施方式中,在5.5的pH在6小时之后释放少于25%的考来烯胺,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在其他实施方式中,在5.5的pH在6小时之后释放少于20%的考来烯胺,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在其他实施方式中,在5.5的pH在6小时之后释放少于15%的考来烯胺,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在仍然其他的实施方式中,在5.5的pH在6小时之后释放少于10%的考来烯胺,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0085] 在另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包括:

[0086] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0087] b) 包围所述丸粒的涂层,其中所述涂层能够将考来烯胺的释放靶定在结肠中,

[0088] 其中所述制剂显示在5.5的pH在6小时之后胆酸的螯合低于30%,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0089] 在一些实施方式中,所述制剂在5.5的pH在6小时之后显示低于25%的胆酸螯合,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在其他实施方式中,所述制剂在5.5的pH在6小时之后显示低于20%的胆酸螯合,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在仍然其他的实施方式中,所述制剂在5.5的pH在6小时之后显示低于15%的胆酸螯合,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0090] 在另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包括:

[0091] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0092] b) 包围所述丸粒的涂层,其中所述涂层能够将考来烯胺的释放靶定在结肠中,

[0093] 其中制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 6.8在4小时之后显示大于30%的胆酸螯合,其使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0094] 在一些实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 6.8在4小时之后显示大于35%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在其他实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 6.8在4小时之后显示大于40%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在仍然其他的实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 6.8在4小时之后显示大于45%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在仍然其他的实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 6.8在4小时之后显示大于50%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0095] 在另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包括:

[0096] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0097] b) 包围所述丸粒的涂层,其中所述涂层能够将考来烯胺的释放靶定在结肠中,

[0098] 其中制剂在pH 1在2小时之后显示低于30%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0099] 在一些实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后显示低于25%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在其他实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后显示低于20%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在其他实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后显示低于15%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在仍然其他的实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后显示低于10%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0100] 在仍然另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包括:

[0101] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0102] b) 包围所述丸粒的涂层,其中所述涂层能够将考来烯胺的释放靶定在结肠中,

[0103] 其中制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 7.4在4小时之后显示大于30%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0104] 在一些实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 7.4在4小时之后显示大于35%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在其他实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 7.4在4小时之后显示大于40%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在其他实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 7.4在4小时之后显示大于45%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。在仍然其他的实施方式中,制剂在pH 1在2小时之后随后在pH 7.4在4小时之后显示大于50%的胆酸螯合,使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3测量。

[0105] 结肠释放涂层还应阻止考来烯胺丸粒爆裂。当扩散通过涂层的水被考来烯胺吸收时,考来烯胺的体积增大导致丸粒溶胀。出于此原因,丸粒的涂层应当具有足够的弹性以耐受丸粒的溶胀。通过阻止丸粒爆裂,涂层避免了考来烯胺的过早释放。

[0106] 结肠释放涂层由在丸粒到达理想的结肠部位之前延迟考来烯胺对于肠道内含物的可用性的一个或多个涂层组成。可使用基于细菌环境变化(即,酶控释放)或pH变化(pH控制的释放)、基于涂层的逐渐侵蚀(时间控制的释放)或基于通过可渗透膜的扩散(扩散控制的释放)的技术或者上述技术中的两种或更多种的组合来控制丸粒的释放位置和释放速率。

[0107] 酶控释放涂层

[0108] 在一个实施方式中,包围丸粒的结肠释放涂层允许考来烯胺在结肠中的酶控释放。然后,涂层包含可生物降解的聚合物,其会被结肠中存在的细菌酶降解,但不会被存在于人的胃肠道中的酶降解。因此,通过细菌环境中的变化触发考来烯胺从丸粒的释放,并且基本阻止了在涂覆丸粒到达结肠之前考来烯胺从丸粒的释放。

[0109] 可生物降解聚合物可为偶氮聚合物或多糖。可通过细菌降解的多糖的实例包括壳聚糖、果胶、瓜尔胶、葡聚糖、菊粉、淀粉和直链淀粉以及它们的衍生物(Sinhaand Kumria, Eur.J.Pharm.Sci.2003,vol.18,p.3-18)。结肠释放涂层优选包含淀粉。

[0110] 淀粉的结构通常包含20-30% (w/w)的较不容易被肠道微生物群降解的直链淀粉和70-80% (w/w)的较容易被肠道微生物群降解的支链淀粉。因此,取决于结构中存在的直链淀粉和支链淀粉的具体量,不同类型的淀粉具有不同的降解曲线。抗性淀粉(resistant starch)具有高直链淀粉含量,并且通常免于在小肠中消化。取决于淀粉的天然来源和如何对其进行处理,抗性淀粉可被分类为四种类型(RS1至RS4),每种具有不同性质。由于淀粉的构象,诸如在高直链玉蜀黍淀粉(或高直链玉米淀粉)中的抗性淀粉2型(RS2)较不容易接触到酶。包围考来烯胺丸粒的结肠释放涂层优选包含抗性淀粉2型(RS2)。当烹煮或加热RS2时,在名为凝沉(retrogradation)的过程中发生直链淀粉和支链淀粉结晶结构的重排,得到抗性淀粉3型(RS3)。

[0111] 除了可生物降解聚合物之外,涂层还包含一种或多种其他有机聚合物。合适的有机聚合物的实例包括但不限于聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1

(Eudragit®FS 30D)、聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)1:2:0.2 (Eudragit®RL 30D)、聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)1:2:0.1 (Eudragit®RS 30D)、聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯)2:1 (Eudragit®NE30D或 Eudragit®NM 30D)和聚(乙酸乙烯酯)(例如, Kollicoat®SR 30D)。优选地,有机聚合物是聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1 (Eudragit®FS 30D)。

[0112] pH-和扩散控制的涂层

[0113] 在另一个实施方式中,包围丸粒的结肠释放涂层允许考来烯胺在结肠中的pH-和扩散控制的释放。然后,涂层包含包围丸粒的扩散控制的内涂层和肠溶的(pH-控制的)外涂层。

[0114] 扩散控制的内涂层提供了改良的考来烯胺释放,即使考来烯胺不是一次性可用,而是在延长的时间段上可用。涂层包含一种或多种聚合物,所述聚合物在任何pH下都不可溶,但是可让水和其中溶解的小分子透过。这样的聚合物的实例包括但不限于聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)1:2:0.2 (Eudragit®RL 30D)、聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)1:2:0.1 (Eudragit®RS30D)、聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯)2:1 (Eudragit®NE 30D或 Eudragit®NM 30D)和聚乙酸乙烯酯(Kollicoat®SR 30D)。扩散控制的内涂层优选包含聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)1:2:0.2 (Eudragit®RL 30D)、聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)1:2:0.1 (Eudragit®RS 30D)或其组合,最优选聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)1:2:0.1。

[0115] 肠溶涂层包含pH-敏感聚合物,其在胃中可见的酸性pH值(pH~1-3)下是稳定和不可溶的,但是在酸性较低的pH如在小肠中可见的pH值(pH~6-7)下快速分解或变得可溶。这样的pH-敏感聚合物的实例包括但不限于醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素琥珀酸酯、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(hypromellose acetate succinate)、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1 (Eudragit®L 100)、聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2 (Eudragit®S 100)、聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)1:1 (Eudragit®L100-55)、聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸)7:3:1 (Eudragit®FS 30D)、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、虫胶、藻酸钠和玉米朊以及它们的混合物。肠溶涂层优选包含选自聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:1、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)1:2的pH-敏感聚合物。肠溶涂层最优选包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

[0116] 当水被考来烯胺吸收时,考来烯胺的体积增加导致丸粒溶胀。因此酶控制的涂层或扩散控制的内涂层应当为弹性的(即,具有高断裂伸长率)。由于涂层的弹性,涂层能够耐受这种溶胀。因此避免了丸粒的爆裂和考来烯胺的过早释放。涂层的弹性可以是有机聚合

物自身弹性的结果,或者可通过添加增塑剂来引发。合适的增塑剂的实例包括但不限于柠檬酸三乙酯、甘油三乙酸酯、柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯和癸二酸二丁酯。

[0117] 为改善涂层与考来烯胺丸粒的粘附,或者为最小化涂层和丸粒中考来烯胺之间的相互作用,额外的屏障涂层可任选存在于丸粒和涂层之间。当应该将两个不同涂层保持彼此物理分离时,也可存在屏障涂层。用于屏障涂层的特别合适的材料是羟丙甲纤维素(HPMC)。

[0118] 控制释放的涂层和任选的屏障涂层可包含一种或多种添加剂,诸如,酸和碱、增塑剂、助流剂和表面活性剂。合适的酸的实例包括有机酸,诸如,柠檬酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸和草酸;以及无机酸,诸如,盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸。合适的碱的实例包括无机碱,诸如,碳酸氢钠、氢氧化钠和氢氧化铵。合适的增塑剂的实例包括柠檬酸三乙酯、甘油三乙酸酯、柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯和癸二酸二丁酯。合适的助流剂的实例包括滑石、单硬脂酸甘油酯、油酸、中链甘油三酯和胶体二氧化硅。合适的表面活性剂的实例包括十二烷基硫酸钠、聚山梨酯80和失水山梨醇单油酸酯。

[0119] 最后可向涂覆丸粒上施加一薄层不粘剂。这种外层阻止涂覆丸粒粘在一起,例如,在存储期间。合适的不粘剂的实例包括气相二氧化硅、滑石和硬脂酸镁。

[0120] 可通过本领域已知方法将涂层施加到考来烯胺丸粒上,诸如,通过涉及穿孔盘和流化床的薄膜覆层。

[0121] 结肠释放涂层可在丸粒到达大肠之前基本阻止考来烯胺从丸粒的释放。优选地,应当没有考来烯胺在小肠中暴露,但是一旦多颗粒已通过回盲瓣则应迅速暴露。在一个实施方式中,少于30%的考来烯胺在小肠中释放,诸如,少于20%,诸如,少于10%。在更优选的实施方式中,少于5%的考来烯胺在小肠中释放。在另一个实施方式中,多于70%的考来烯胺在结肠中释放,诸如,多于80%,诸如,多于90%。在更优选的实施方式中,多于95%的考来烯胺在结肠中释放。

[0122] 结肠释放涂层进一步增加了丸粒的重量和体积。丸粒的尺寸越小,涂层对最终制剂体积的影响越大。然而,出于患者依从性的原因,希望制剂的总体积保持尽可能小。因此涂层应尽可能薄。优选地,最终制剂中的涂层量(基于干重)低于50%w/w,更优选低于45%w/w,更优选低于40%w/w,甚至更优选低于35%w/w。

[0123] 丸粒的考来烯胺含量应尽可能高。因此未涂覆丸粒优选包含至少75%w/w考来烯胺,更优选至少80%w/w考来烯胺,甚至更优选至少85%w/w考来烯胺,最优选至少90%w/w考来烯胺。最终制剂的考来烯胺含量(基于干重)优选为至少50%w/w,更优选至少55%w/w。

[0124] 本文所述的口服制剂可以不同形式施用给患者,这取决于诸如患者的年龄和一般身体状况等因素。例如,制剂可以一个或多个包含涂覆丸粒的胶囊的形式施用。这样的胶囊常规上包含可降解材料,诸如,明胶、羟丙甲纤维素(HPMC)、普鲁兰(pullulan)或淀粉,它们在胃中的酸性条件下容易崩解。由此,涂覆丸粒被快速释放到胃中。因此,在一个方面,本发明涉及一种包含本文所公开的口服制剂的胶囊。

[0125] 可选择地,涂覆丸粒可作为撒布制剂(sprinkle formulation)施用,其内含物可被分散在液体或软质食物中。这样的制剂不需要吞咽较大的胶囊,因此特别可用于婴儿和幼童以及年长成年人。因此,在另一方面,本发明涉及一种包含如本文所公开的口服制剂的撒布制剂。在这样的制剂中,涂覆丸粒可被包含在胶囊、药包或棒状包装中。

[0126] 相对于其他制剂,本文所公开的口服制剂提供了若干优点。根据本发明的小涂覆丸粒(多颗粒)能够通过胃肠道。这消除了制剂被暂时保持在胃肠道中的风险,诸如,在胃处或在回盲瓣处,正如有时在使用整体制剂(monolithic formulation)(诸如,不会在胃中崩解的片剂或胶囊)时所遇到的。此外,仅在结肠释放涂层开始在下胃肠道(特别是结肠)中开始降解时才使考来烯胺可用于肠道内含物。因此有效防止胃和小肠内含物与考来烯胺接触,这是相对于直接在胃或小肠中释放考来烯胺的制剂的主要改进。由于仅在考来烯胺到达结肠之后才使其可用于肠内含物,本文所公开的口服制剂还减少了考来烯胺与胃肠道中的其他成分(诸如,其他药物或营养物)的不希望的相互作用。

[0127] 考来烯胺在水性环境中的低溶解度阻止了直接测量考来烯胺从制剂的释放。替代地,可在体外,诸如通过在模拟胃肠道的条件下测量制剂的螯合能力来测定考来烯胺随时间和在不同pH值下对肠内含物的可用性。这样的方法涉及如试验部分中所述的测量代表胃肠道的液体介质中游离胆汁酸(即,要被螯合的化合物)的减少量。还参见考来烯胺树脂的官方专著(the Official Monograph for cholestyramine resin)(USP 40,第3404页)。

[0128] 例如,考来烯胺制剂的螯合能力可使用ProDigest(Ghent,Belgium)开发的人类肠道微生物生态系统模拟器(SHIME®)来研究。如在试验部分中更详细描述,该模型能够在代表空腹、小肠和近端结肠的生理条件下进行考来烯胺制剂的胆汁酸结合能力的体外评估。胆汁酸(诸如,胆酸(CA)、鹅去氧胆酸(CDCA)和去氧胆酸(DCA))可用于该研究,或者也可使用这些胆汁盐中两种或更多种的混合物。优选使用CA、CDCA和DCA的40:40:20(w/w)混合物作为人胆汁盐的代表性混合物。对考来烯胺制剂的试验应当与不添加考来烯胺的对照试验平行进行,以监控胆汁盐在检测条件下的降解。对于每个试验,以选定的时间间隔取样,并例如通过HPLC来测定样品中的胆汁酸浓度。从这些数据,每个研究样品中剩余胆汁酸的百分比可被计算为在对应的温育时间时研究样品的值与对照样品的值之比:

$$[0129] \quad \% \text{ 剩余胆汁酸} = \frac{\text{样品中的BA浓度}}{\text{对照样品中的BA浓度}} \times 100$$

[0130] 剩余胆汁酸百分比对时间的绘图将示出在小肠和结肠温育期间胆汁酸的减少,即,考来烯胺制剂对胆汁酸的螯合。

[0131] 在另一方面,本发明涉及一种口服制剂,其包括:

[0132] a) 多个丸粒,每个丸粒包含考来烯胺;和

[0133] b) 包围每个丸粒的涂层,其中涂层能够使考来烯胺在结肠中靶向释放;

[0134] 其中当在人类肠道微生物生态系统(SHIME)模型中测量时,在2小时的小肠温育之后,本文的口服制剂示出了对胆酸、鹅去氧胆酸和去氧胆酸中一种或多种的低于约30%的螯合。

[0135] 在一些实施方式中,当在人类肠道微生物生态系统(SHIME)模型中测量时,在2小时的小肠温育之后,口服制剂示出了对胆酸、鹅去氧胆酸和去氧胆酸中的一种或多种的低

于约25%的整合。在其他实施方式中,当在人类肠道微生物生态系统(SHIME)模型中测量时,在2小时的小肠温育之后,口服制剂示出了对胆酸、鹅去氧胆酸和去氧胆酸中的一种或多种的低于约20%的整合。在仍然其他的实施方式中,当在人类肠道微生物生态系统(SHIME)模型中测量时,在2小时的小肠温育之后,口服制剂示出了对胆酸、鹅去氧胆酸和去氧胆酸中的一种或多种的低于约15%的整合。

[0136] 在另一方面,本发明涉及本文所公开的制剂用于治疗或预防胆汁酸吸收不良的用途。

[0137] 本发明还涉及本文所公开的制剂用于制备治疗或预防胆汁酸吸收不良的药物的用途。本发明进一步涉及一种治疗或预防胆汁酸吸收不良的方法,包括对需要这样的治疗或预防的哺乳动物施用治疗有效量的本文所公开的制剂。

[0138] 胆汁酸吸收不良可分为三种不同类型,这取决于远端结肠吸收胆汁酸障碍的诱因。1型BAM是(末端)回肠疾病(诸如,克罗恩病)或(末端)回肠切除或旁路的结果。2型BAM通常被称为特发性胆汁酸吸收不良或原发性胆汁酸腹泻(BAD),并且被认为是胆汁酸过度产生的结果或因肝脏胆汁酸合成的反馈抑制不良引起。这种反馈调节是由人的回肠激素成纤维细胞生长因子19(FGF19)介导的。最后,3型BAM可以是胆囊切除术、迷走神经切断术、小肠细菌过度生长(SIBO)、腹部疾病(coeliac disease)、胰功能不全(慢性胰腺炎、囊性纤维化)、胰腺移植、放射性肠炎、胶原性结肠炎、镜下结肠炎、淋巴细胞性结肠炎、溃疡性结肠炎或肠易激综合征(即,腹泻型肠易激综合征(diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome)(IBS-D))的结果。

[0139] 制剂也可与回肠胆汁酸吸收(IBAT)抑制剂组合使用。使用IBAT抑制剂治疗(诸如,在肝病、脂肪酸代谢或葡萄糖利用紊乱的治疗中)可导致胆汁酸水平升高和/或影响小肠对胆汁酸的再吸收,导致大肠中的高胆汁酸浓度,并由此导致腹泻。用IBAT抑制剂治疗的这种副作用可通过用本文所公开的制剂来治疗或预防。所述制剂和IBAT抑制剂可同时、顺序或单独施用。

[0140] 因此,在另一方面,本发明涉及本文所公开的制剂在口服施用IBAT抑制剂时用于治疗或预防腹泻的用途。

[0141] 本发明还涉及本文所公开的制剂在制备用于当口服施用IBAT抑制剂时治疗或预防腹泻的药物的用途。本发明进一步涉及一种用于当口服施用IBAT抑制剂时治疗或预防腹泻的方法,包括对需要这样的治疗或预防的哺乳动物施用治疗有效量的IBAT抑制剂和本文所公开的制剂。

[0142] 在优选实施方式中,本发明涉及本文所公开的制剂在治疗(包括口服施用IBAT抑制剂)肝病(诸如,胆汁淤积性肝病)时用于治疗或预防胆汁酸腹泻的用途。特别是,本发明涉及本文所公开的制剂在治疗(包括口服施用IBAT抑制剂)以下疾病时用于治疗或预防腹泻:Alagilles综合征(ALGS)、进行性家族性肝内胆汁淤积症(PFIC)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、自身免疫性肝炎、胆汁淤积性瘙痒、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0143] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种用于在治疗(包括口服施用IBAT抑制剂)肝病时治疗或预防胆汁酸腹泻的方法,包括对需要这样的治疗或预防的哺乳动物施用治疗有效量的本文所公开的制剂。特别是,本发明涉及治疗或预防腹泻的上述方法,其中所述肝病

为Alagilles综合征 (ALGS)、进行性家族性肝内胆汁淤积症 (PFIC)、原发性胆汁性肝硬化 (PBC)、原发性硬化性胆管炎 (PSC)、自身免疫性肝炎、胆汁淤积性瘙痒、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 或非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

[0144] 如本文所定义的肝病是肝脏和任何与其相连的器官中的任何胆汁酸相关疾病,所述与肝脏相连的器官诸如胰腺、门静脉、肝实质、肝内胆道、肝外胆道和胆囊。肝病包括但不限于肝脏的遗传性代谢病;胆汁酸合成的先天性缺陷;先天性胆管异常;胆管闭锁;新生儿肝炎;新生儿期胆汁淤积;遗传性胆汁淤积症;脑腱黄瘤病;胆汁酸合成的继发性缺陷;Zellweger综合征;囊性纤维化(肝内表现); $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏;Alagilles综合征 (ALGS);Byler综合征;胆汁酸 (BA) 合成的原发性缺陷;进行性家族性肝内胆汁淤积症 (PFIC),包括 PFIC-1、PFIC-2、PFIC-3 和非特异性 PFIC;良性复发性肝内胆汁淤积症 (BRIC),包括 BRIC1、BRIC2 和非特异性 BRIC;自身免疫性肝炎;原发性胆汁性肝硬化 (PBC);肝纤维化;非酒精性脂肪肝病 (NAFLD);非酒精性脂肪性肝炎 (NASH);门静脉血压过高;一般性胆汁淤积症;妊娠期黄疸;药物性黄疸;肝内胆汁淤积症;肝外胆汁淤积症;原发性硬化性胆管炎 (PSC);胆囊结石和胆总管结石;引起胆管梗阻的恶性肿瘤;因胆汁淤积症或黄疸引起的瘙痒;胰腺炎;导致进行性胆汁淤积症的慢性自身免疫性肝病;脂肪肝;酒精性肝炎;急性脂肪肝;妊娠期脂肪肝;药物性肝炎;铁超负荷紊乱;肝纤维化;肝硬化;淀粉样变性;病毒性肝炎;和与肝脏、胆管和胰腺的肿瘤和赘生物所致的胆汁淤积症相关的问题。

[0145] 脂肪酸代谢紊乱和葡萄糖利用紊乱包括但不限于高胆固醇血症、血脂异常症、代谢综合征、肥胖症、脂肪酸代谢紊乱症、葡萄糖利用紊乱、其中涉及胰岛素耐受的病症以及1型和2型糖尿病。

[0146] IBAT抑制剂通常有不同名称。如本文所用,术语“IBAT抑制剂”应理解为也包含在文献中被称为以下的化合物:顶端钠依赖型胆汁酸转运蛋白抑制剂 (ASBTI's)、胆汁酸转运蛋白 (BAT) 抑制剂、回肠钠/胆汁酸共转运蛋白系统抑制剂、顶端钠-胆汁酸共转运蛋白抑制剂、回肠钠依赖型胆汁酸转运抑制剂、胆汁酸再吸收抑制剂 (BARI's) 和钠胆汁酸转运蛋白 (SBAT) 抑制剂。

[0147] 可与本文所公开的胆汁酸螯合剂制剂组合使用的IBAT抑制剂包括但不限于苯并硫杂氮杂萘、苯并硫杂萘、1,4-苯并硫杂氮杂萘、1,5-苯并硫杂氮杂萘和1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘。

[0148] 可与本文所公开的胆汁酸螯合剂制剂组合使用的合适的IBAT抑制剂的实例包括但不限于在以下中公开的化合物:WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/03818、WO 98/07449、WO 98/40375、WO 99/35135、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/47568、W000/61568、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/68096、WO 02/32428、WO 03/061663、WO 2004/006899、WO 2007/009655、WO 2007/009656、DE 19825804、EP 864582、EP 489423、EP 549967、EP 573848、EP 624593、EP 624594、EP 624595、EP 624596、EP 0864582、EP 1173205和EP 1535913。

[0149] 特别合适的IBAT抑制剂是在以下中公开的那些:WO 01/66533、WO 02/50051、WO 03/022286、WO 03/020710、WO 03/022825、WO 03/022830、WO 03/091232、WO 03/106482和

WO 2004/076430,尤其是选自下组的化合物:

[0150] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(羧甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0151] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-羧基乙基]氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂萘;

[0152] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧丙基]-氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0153] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(R)-1-羧基-2-甲硫基乙基]氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0154] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧丙基]氨基甲酰基]-4-羟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0155] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基]氨基甲酰基]-4-羟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0156] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基-2-甲基丙基]氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0157] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基]氨基甲酰基]-4-羟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0158] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基丁基]氨基甲酰基]-4-羟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0159] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基乙基]氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0160] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-羧丙基]-氨基甲酰基]-4-羟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂萘;

[0161] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基乙基]氨基甲酰基]-4-羟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;

[0162] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(S)-1-羧基-2-甲基丙基]氨基甲酰基]-4-羟苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;和

[0163] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂萘;

[0164] 或其可药用盐.

[0165] 其他特别合适的IBAT抑制剂是在以下中公开的那些：W099/32478、W000/01687、W001/68637、W003/022804、WO 2008/058628和WO 2008/058630，尤其是选自下组的化合物：

[0166] 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂萘-5-基]苯氧基]丁基]4-氮杂-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷甲烷磺酸盐；

[0167] 1-[[4-[[4-[3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂萘-5-基]苯氧基]甲基]苯基]甲基]-4-氮杂-1-氮杂二环[2.2.2]辛烷盐酸盐；

[0168] 1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-丁基-7-(二甲基氨基)-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂萘-5-基]苯基]氨基]-5-氧代戊基]氨基]-1-去氧-D-葡萄糖醇；  
和

[0169] ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-苄氧基-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-丁基-7-二甲基氨基-3-乙基-4-羟基-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]硫杂萘-5-基)-苯基]-脲基}-3,5-二羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)硫酸钾乙醇化物水合物。

[0170] 根据本发明的考来烯胺制剂的有效量可为包含多于或等于约100mg考来烯胺的任何量，诸如，多于或等于约250mg、500mg、750mg、1000mg、1250mg、1500mg、1750mg或2000mg考来烯胺。例如，考来烯胺的有效量可介于100mg和5000mg之间，诸如，250mg和2500mg之间、250mg和2000mg之间、500mg和2500mg之间、500mg和2000mg之间或者750mg和2000mg之间。

[0171] 根据本发明的考来烯胺制剂的单位剂量可包含200-300mg考来烯胺，诸如，220-280mg考来烯胺，诸如，240-260mg考来烯胺。单位剂量优选包含约250mg考来烯胺。每日剂量可作为单一剂量施用，或分为1个、2个、3个或更多个单位剂量。

[0172] 如本文所公开的制剂的施用频率可为减少胆汁酸吸收不良情况而不会导致对患者的任何显著副作用或毒性的任何频率。施用频率可从每周1次或2次变化到每日数次，诸如，每日1次或每日2次。此外，在治疗持续期间，施用频率可保持恒定或可变。

[0173] 若干因素可影响应当用于特定用途的制剂的施用频率和有效量，诸如，要治疗的病症的严重性，治疗的持续时间，以及要治疗的患者的年龄、体重、性别、饮食和一般医学情况。

[0174] 通过以下实施例进一步说明本发明，其并非在任何方面限制本发明。所有引用的文献和参考文件均通过引用并入本文。

## 实施例

[0175] 实施例1

[0176] 挤出/滚圆试验

[0177] 使用不同粘合剂量的试验(Methocel™E3)

[0178] 所有试验在200g规模上进行。将干成分(考来烯胺，Methocel™E3(羟丙甲纤维素，粘度~3mPa·s)和微晶纤维素；见下表1中的量)在Kenwood Patissier(建伍厨师机)中混合1分钟。当在试验中包含Eudragit® RL 30D(一种30%水性分散液)时，将合适量的分散液用水稀释至总重为约300克。随后将水或稀释的Eudragit分散液以每份约100克的3份添加到干成分中，在每次添加后混合3分钟。随后，再加入1份纯水，然后混合1分钟，直到成分能

形成面团样物质。发现获得面团样物质所必须的水量为干成分量的约2.1倍(w/w)。

[0179] 将湿物质转移到配有1.5mm筛网和以25ppm(每分钟转数)工作的Caleva E20挤出机中。将挤出物收集在不锈钢托盘上。随后将多份30-120克的挤出物在Donsmark QMM-II滚圆机中以730rpm的速度运行至多120秒。将滚圆的材料转移至不锈钢托盘上,并在干燥烘箱中于50℃干燥16小时。将干燥的丸粒过筛,并且收集1.0和1.4mm之间的级份。

[0180] 使用欧洲药典8.0第2.9.7号测试中所述的设备和程序进行脆性测试。在称重前将丸粒在500 $\mu$ m筛上过筛以去除任何松散的粉尘。结果在下表1中示出。如条目4-6中可见的,水量增加(从干成分的1.7倍到2.1倍(w/w))对丸粒形成具有积极作用。

[0181] 使用不同粘合剂的试验

[0182] 所有试验在200g规模上进行。以挤出步骤中200g和滚圆步骤中100g的批次大小来制造丸粒。所有试验均包含85%w/w考来烯胺、7.5%w/w粘合剂、4.5%w/w MCC和3%w/w丙烯酸共聚物。

[0183] 将考来烯胺(170g)和微晶纤维素(9g)装入以中速运行的行星式搅拌器中。将纤维素醚(15g)溶解在280mL水中。将Eudragit® RL 30D(20g 30%水性分散液)添加到纤维素醚溶液中,并将所得液体分3等份缓慢添加到行星式搅拌器中,在每次添加之间混合3分钟。最后添加1份纯水(60-100g),得到合适质地的湿物质,再进行30秒的混合。在每个试验中,添加液体的总量为固体材料量的1.8-2.0倍(w/w)。

[0184] 将湿物质转移到配有1.5mm筛网并以25rpm运行的挤出机中。将挤出物收集在不锈钢托盘上。随后,将约100g挤出物在滚圆机中以730rpm的速度运行1分钟。随后将滚圆的材料转移到不锈钢托盘,置于干燥烘箱中,并于50℃干燥16小时。产率计算为通过1.6mm筛但留在1.0mm筛上的丸粒分数。

[0185] 使用欧洲药典8.0第2.9.7号测试中所述的设备和程序进行脆性测试。在称重之前,将丸粒在500 $\mu$ m筛上过筛以去除任何松散的粉尘。结果在表2中示出。

[0186] 表1

条目	量(% w/w)				产率(%)	脆性(%)
	考来烯胺	Methocel™ E3	MCC	Eudragit® RL 30 D*		
1	93	7	0	0	80	3.2
2	92	6	0	2	66	2.6
[0187] 3	92	5	0	3	74	0.9
4**	83	6	10	1	64	2.7
5***	83	6	10	1	82	1.1
6	83	6	10	1	67	0.5
7	73	5	20	2	40	1.5

[0188] \*量是指干聚合物重

[0189] \*\*水的总量为干成分量的约1.7倍(w/w)

[0190] \*\*\*水的总量为干成分量的约1.9倍(w/w)

[0191] 表2

条目	粘合剂(纤维素醚)	产率(%)	脆性(%)
[0192] 1	羟丙基纤维素(MW 80,000) (Klucel™ ELF Pharm)	91	0.3
2	羟丙基纤维素(MW 95,000) (Klucel™ LF Pharm)	87	1.3
3	羟丙甲纤维素(粘度 ~3 mPa·s) (Methocel™ E3 Premium LV)	91	0.4
4	羟丙甲纤维素(粘度 ~5 mPa·s) (Methocel™ E5 Premium LV)	92	*
5	甲基纤维素 (Methocel™ A15 Premium LV)	60	1.0
6	羧甲基纤维素钠 (Blanose® NaCMC 7LF PH)	63	*

[0193] \*脆性因吸湿性而增加。

[0194] 涂覆试验(诸如,以下实施例3和4中的那些)证实了所获得的丸粒对于用一个或多个涂层涂覆来说足够稳定。

[0195] 实施例2

[0196] 考来烯胺丸粒的崩解试验

[0197] 在使用螺旋桨搅拌器以300rpm搅拌的条件下,将来自实施例1的丸粒(10g)添加到400mL磷酸盐缓冲液(50mM, pH 6.8)中。测量丸粒完全崩解的时间。

[0198] 实施例3

[0199] 用于酶控释放的制剂A-C

[0200] 将实施例1条目1的考来烯胺丸粒用基于Eudragit® FS 30D和天然高直链玉蜀黍淀粉的结肠释放涂层配制。

[0201] 以下示出了包含250mg考来烯胺的单位剂量的丸粒组成。

成分	量(mg/剂)
考来烯胺	250
羟丙基纤维素(Klucel™ ELF Pharm)	22.1
[0202] 微晶纤维素(Avicel® PH102)	13.2
聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物) 1:2:0.2 (Eudragit® RL 30 D)	8.8
总计	294.1

[0203] 对于涂层,根据Evonik的一般性使用说明制备包含GMS、聚山梨酯80和柠檬酸三乙酯的单硬脂酸甘油酯(GMS)乳液。随后将乳液与Eudragit® FS30D(30%水性分散体)混合。以下示出了基于干重的Eudragit FS 30D涂层分散液的组成。基于干重的浓度为19.8% (w/w)。

成分	量 (w/w)
[0204] 聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸) 7:3:1 (Eudragit® FS 30 D)	90.4
柠檬酸三乙酯	4.5
单硬脂酸甘油酯 45-55 (Kolliwax® GMS II)	3.6
聚山梨酯 80 (Tween® 80)	1.5

[0205] 用0.3M NaOH溶液将分散液的pH调节到5.5。将分散液与包含12.9%淀粉、0.1% Kolliphor® SLS细粒 (Kolliphor® SLS fine) 和水的天然淀粉颗粒混悬液混合。将Eudragit®分散液与淀粉混悬液混合以使得最终膜中的聚合物膜与淀粉之比为60%淀粉比40%Eudragit® FS 30D膜。在下面示出了基于干重的涂层组成。基于所施加的分散液的干重的浓度为15% (w/w)。

成分	量(w/w)
[0206] 聚(丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸) 7:3:1 (Eudragit® FS 30 D)	36.0
高直链玉蜀黍淀粉 (Hylon® VII)	59.7
柠檬酸三乙酯	1.8
单硬脂酸甘油酯 45-55 (Kolliwax® GMS II)	1.4
聚山梨酯 80 (Tween® 80)	0.6
月桂基硫酸钠(Kolliphor® SLS 细粒)	0.5
NaOH	适量至 pH 5.5

[0207] 使用Hüttlin Kugelcoater HKC005施加涂层。初始批次大小为75g。以47-52°C的空气入口温度实施涂覆过程，得到27-29°C的产品温度。调节气流以在涂覆期间得到合适的丸粒流化。

[0208] 将涂层施加到考来烯胺丸粒上以得到如下增重：84% (制剂A)，65% (制剂B)，或50% (制剂C)。在涂覆之后，将丸粒于40°C热处理2小时。

[0209] 可将涂覆丸粒密封在胶囊中，例如硬明胶胶囊。在下面示出了最终制剂的细节(基于干重)：

	制剂 A	制剂 B	制剂 C
剂量重量:	541 mg	485 mg	441 mg
[0210] 考来烯胺:	250 mg (46%)	250 (52%)	250 (57%)
涂层:	247 mg (46%)	191 (39%)	147 (33%)

[0211] 实施例4

[0212] 用于pH和扩散控制释放的制剂D-F

[0213] 将实施例1的考来烯胺丸粒用结肠释放涂层配制：所述涂层包含基于聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基乙酯氯化物)的扩散控制的内涂层和基于醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的肠溶外涂层。

[0214] 以内涂层中不同的聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲胺基

乙酯氯化物)量来制备三种制剂,如下:

[0215] 制剂D:100%Eudragit® RL 30D

[0216] 制剂E:50%Eudragit® RL 30D+50%Eudragit® RS 30D

[0217] 制剂F:100%Eudragit® RS 30D

[0218] 下面示出了包含250mg考来烯胺的单位剂量的丸粒组成。

成分	量(mg/剂)
考来烯胺	250
羟丙基纤维素(Klucel™ ELF Pharm)	22.1
[0219] 微晶纤维素(Avicel® PH102)	13.2
聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲铵基乙酯氯化物) 1:2:0.2 (Eudragit® RL 30 D)	8.8
总计	294.1

[0220] 内涂层

[0221] 根据Evonik的一般使用说明来制备包含GMS、聚山梨酯80和柠檬酸三乙酯的单硬脂酸甘油酯(GMS)乳液。将乳液与EudragitRL30D/RS30D分散液(30%w/w)混合。下面示出了基于干重的内涂层膜的组成。基于所施加的分散液的干重的浓度为19.8% (w/w)。

成分	量(w/w)
内涂层	
[0222] 聚(丙烯酸乙酯-共-甲基丙烯酸甲酯-共-甲基丙烯酸三甲铵基乙酯氯化物) 1:2:0.2 (Eudragit® RL 30 D)或 1:2:0.1 (Eudragit® RS 30 D)	90.4
柠檬酸三乙酯	4.5
单硬脂酸甘油酯 45-55 (Kolliwax® GMS II)	3.6
聚山梨酯 80 (Tween® 80)	1.5

[0223] 使用Hüttlin Kugelcoater HKC005施加涂层;批次大小75g。以45°的空气入口温度实施涂覆过程,得到27-29℃的产品温度。调节气流以在涂覆期间实现合适的丸粒流化。将涂层施加到丸粒以得到10%的增重。在涂覆之后,将丸粒于40℃热处理24小时。

[0224] 外涂层

[0225] 通过如下方式制备肠溶涂层:用顶置式搅拌器于<15℃的低温下将7%w/w醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、2.45%w/w柠檬酸三乙酯、2.1%w/w滑石、0.21%w/w月桂基硫酸钠和88.24%w/w水混合30min。下面示出了基于干重的外涂层膜的组成。在涂覆过程期间涂覆液体保持在15℃以下。

成分	量(w/w)
外涂层	
[0226] 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AQOAT AS HF)	59.5
柠檬酸三乙酯	20.8
微粉化滑石	17.9
月桂基硫酸钠(Kolliphor® SLS 细粒)	1.8

[0227] 使用Hüttlin Kugelcoater HKC005施加涂层;批次大小75g。涂覆过程以55℃的空气入口温度进行,得到32℃的产品温度。调节气流以在涂覆期间实现合适的丸粒流化。将肠

溶涂层施加到丸粒以得到40%的增重(基于施加内涂层后的涂覆丸粒的重量)。在涂覆之后,将丸粒于40°C/75%RH下热处理48小时。

[0228] 可将涂覆丸粒密封在胶囊中,例如,硬明胶胶囊。下面示出了最终制剂的细节(基于干重):

剂量重量:	452.9 mg
考来烯胺:	250 mg (55%)

[0229]

内涂层:	29.4 mg
外涂层:	129.4 mg
总涂层:	158.8 mg (35%)

[0230] 实施例5

[0231] 螯合检测

[0232] 在模拟胃和小肠的pH的简化检测法中测定制剂的螯合能力。通过测量水性溶液中胆酸的减少量来测定螯合。使用USP溶解设备2(桨)Ph.Eur.2.9.3。

[0233] 在pH 5.5的螯合

[0234] 将相当于250mg考来烯胺的量的制剂添加到包含500mL的缓冲的胆酸溶液(0.192mg/mL,pH 5.5)的容器中,将内含物在75rpm下搅拌6小时。在不同时间点抽取溶液样品,并通过HPLC分析胆酸,使用Thermo Hypersil Gold柱,50mm x 2.1mm,粒径1.9 $\mu$ m;柱温60°C;流动相30:70乙腈:磷酸盐缓冲液(pH 3.0);流速0.75mL/min。对于每种制剂分析5个重复抽样样品,并计算平均值。

[0235] 在pH 6.8或7.4的螯合

[0236] 将相当于250mg考来烯胺的量的制剂添加到包含250mL 0.1M盐酸溶液(pH 1)的容器中,将内含物在75rpm下搅拌2小时。随后将250mL的胆酸在氢氧化钾/磷酸钾缓冲溶液中的溶液添加到容器中,得到pH 6.8或7.4的缓冲的胆酸溶液(0.192mg/mL)。在混合1分钟之后,取出第一个样品。随后检验pH,并且在必要时通过添加合适量的0.1M氢氧化钾溶液调节到6.8或7.4。随后将溶液再混合6小时。在不同时间点提取溶液样品并通过HPLC分析胆酸,使用Thermo Hypersil Gold柱,50mm x 2.1mm,粒径1.9 $\mu$ m;柱温60°C;流动相30:70乙腈:磷酸盐缓冲液(pH 3.0);流速0.75mL/min。对于每种制剂分析5个重复抽样样品,并计算平均值。

[0237] 实施例6

[0238] 体外测定考来烯胺制剂在模拟胃肠道的条件下的螯合能力

[0239] 在ProDigest (Ghent, Belgium) 开发的人类肠道微生物生态系统模拟器(SHIME®)中研究考来烯胺制剂的螯合能力。该模拟器适于评估考来烯胺制剂在代表空腹、小肠和近端结肠的生理条件下的胆汁酸结合能力。代表空腹和小肠的液体介质先前已由Marzorati等人描述(LWT-Food Sci.Technol.2015,vol.60,p.544-551)。用于近端结肠的液体介质包括包含代表人类结肠的稳定微生物群落的SHIME®基质。获得人类肠道的稳定微生物群落的方法由Possemiers等人(FEMS Microbiol.Ecol.2004,vol.49,p.495-507)和其中的参考文件描述。通过测定水性溶液中胆汁酸的减少量来测定螯合。使用胆酸

(CA)、鹅去氧胆酸(CDCA)和去氧胆酸(DCA)的40:40:20(w/w)混合物作为人胆汁盐的代表性混合物(Carulli等人, *Aliment. Pharmacol. r.* 2000, vol.14, issue supplement s2, p.14-18)。

[0240] 还进行了添加纯(未配制)的考来烯胺粉末的比较试验。进行不添加考来烯胺的对照试验以监测胆汁盐在用于检测的结肠条件下的降解。

[0241] 每个试验一式三份地进行以说明生物学变化。

[0242] 空腹

[0243] 将相当于91mg考来烯胺的量的制剂A、B和C以及纯考来烯胺(91mg)添加到14mL空腹液体介质(pH 1.8)中。将消化物于37°C温育1小时。

[0244] 小肠

[0245] 在1小时的胃温育之后,添加包含所定义的胆汁盐的40:40:20混合物(46.7mM)的5.6mL胰液(pH 6.8)。将小肠消化物于37°C温育2小时,并在0、60和120分钟之后取样。

[0246] 近端结肠

[0247] 在小肠温育2小时之后,添加42mL来源于SHIME®系统的升结肠的全SHIME®基质(pH 6.0)。将结肠消化物于37°C温育24小时,并在前6小时中每小时和随后在19小时和24小时收集样品。

[0248] 样品分析

[0249] 通过HPLC评估样品的游离胆汁盐浓度。使用校准曲线计算样品中CA、CDCA和DCA的浓度。将1mL的每种样品以5000g离心2min。将500μL上清液与500μL甲醇和磷酸盐缓冲液的80:20(v:v)混合物混合,剧烈涡旋,通过0.2μm PTFE滤器过滤,并注入配有紫外-可见光检测器的Hitachi Chromaster HPLC中。三种胆汁盐通过反相C18柱(Hydro-RP, 4μm, 80 Å, 250x 4.6mm, Synergi)分离。分离在无梯度条件下于室温进行,使用甲醇和磷酸盐缓冲液的80:20(v:v)混合物作为流动相。分析以0.7mL/min在23分钟内进行,在210nm下检测胆汁盐。进样量为:对于胃和小肠样品,20μL;对于结肠样品,50μL。

[0250] 用于结肠温育的全SHIME®基质包含来源于BD Difco™ Oxgall的(降解的)胆汁盐,一种牛来源的脱水新鲜胆汁提取物(目录编号212820)。尽管该混合物的确切组成未知,但在结肠样品中可期望较大量的游离胆汁盐。因此,从每个样品减去背景值(即,未添加任何胆汁盐混合物的空白样品)以考虑全SHIME®基质中存在的“基线”游离胆汁盐。

[0251] 测得的对照样品中不同胆汁酸的浓度将显示肠中(特别是结肠中)微生物盐代谢(例如,解离、脱氢和脱羟基作用)的效果和程度。在小肠到结肠温育的转换期间可观察到对照样品中CA、CDCA和DCA浓度的突然大量减少。

[0252] 每个研究样品中剩余胆汁酸的百分比可计算为在相应温育时间时研究样品的值与对照样品的值之比。剩余胆汁酸百分比相对于时间的绘图将示出在小肠和结肠温育期间胆汁酸的减少,即,考来烯胺制剂的胆汁酸螯合。