



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115175669 A

(43) 申请公布日 2022. 10. 11

(21) 申请号 202180016996.3

(22) 申请日 2021.02.26

(30) 优先权数据

10-2020-0024657 2020.02.27 KR

10-2020-0043047 2020.04.08 KR

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2021/051609 2021.02.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/171239 EN 2021.09.02

(71) 申请人 怡诺安有限公司

地址 韩国忠清北道

(72) 发明人 李秀徹 全银卿 曹永大 李圣雅

金东炫 金命重 周炤贤 金奉泰

(74) 专利代理机构 北京市中伦律师事务所

11410

专利代理师 杨黎峰 王奕勋

(51) Int.Cl.

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

权利要求书4页 说明书50页 附图2页

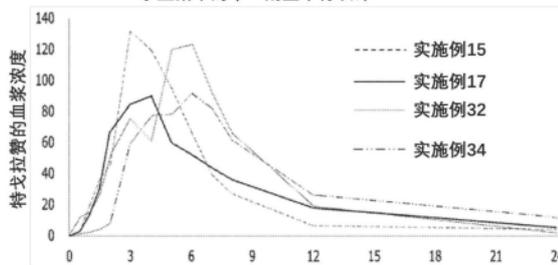
(54) 发明名称

包含苯并咪唑衍生物化合物的药物组合物

(57) 摘要

本公开涉及一种含有苯并咪唑衍生物化合物的药物组合物。具体地,本公开涉及一种能够维持所述苯并咪唑衍生物化合物的持续血液浓度的制剂。

小型猪中的单一剂量平行设计



1. 一种修饰释放的药物组合物,其包含:  
特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物;和  
释放修饰剂。
2. 根据权利要求1所述的修饰释放的药物组合物,其中所述释放修饰剂包括选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。
3. 根据权利要求1所述的修饰释放的药物组合物,其中所述药物组合物包含颗粒,所述颗粒包含作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物。
4. 根据权利要求3所述的修饰释放的药物组合物,其中所述释放修饰剂包含在所述颗粒中。
5. 根据权利要求4所述的修饰释放的药物组合物,其中所述释放修饰剂包括选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。
6. 根据权利要求3所述的修饰释放的药物组合物,其中所述药物组合物包含形成于所述颗粒上的包含所述释放修饰剂的含释放修饰剂层。
7. 根据权利要求6所述的修饰释放的药物组合物,其中所述释放修饰剂包括选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。
8. 一种修饰释放的药物组合物,其包含:  
包含作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物的核心;和  
形成于所述核心上的含释放修饰剂层。
9. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物,其中所述核心包含:  
惰性颗粒;和  
位于所述惰性颗粒上的包含所述活性成分的活性成分层。
10. 根据权利要求9所述的修饰释放的药物组合物,其中所述惰性颗粒包含选自由白糖、乳糖、淀粉、甘露醇、蔗糖、糊精和微晶纤维素组成的组中的至少一种。
11. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物,其中所述药物组合物包含有机酸。
12. 根据权利要求11所述的修饰释放的药物组合物,其中所述有机酸是选自由酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、谷氨酸和天冬氨酸组成的组中的至少一种。
13. 根据权利要求9所述的修饰释放的药物组合物,其中所述惰性颗粒和所述活性成分以5:1至1:5的重量比包含在所述核心中。
14. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物,其中所述核心是通过将包含所述活性成分的细粒和药学上可接受的添加剂的混合物压片而制备的核心片剂。
15. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物,其中所述核心是包含具有所述活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物的细粒。
16. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物,其中所述释放修饰剂包括选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。
17. 根据权利要求16所述的修饰释放的药物组合物,其中所述肠溶剂是选自由以下组成的组中的任何一种或多种:乙基纤维素、醋酸纤维素、聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸氢纤维素、邻苯二甲酸丙酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲

酸乙酸纤维素、偏苯三酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯酯、羟丙基乙酸甲酯、二氧丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯及其聚合物；虫胶；和丙烯酸、甲基丙烯酸或其酯、或由其形成的共聚物。

18. 根据权利要求17所述的修饰释放的药物组合物，其中所述肠溶剂是选自由以下组成的组中的任何一种或多种：甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸共聚物L和甲基丙烯酸共聚物S。

19. 根据权利要求18所述的修饰释放的药物组合物，其中所述肠溶剂包含重量比为1:3至1:0.2的甲基丙烯酸共聚物L和甲基丙烯酸共聚物S。

20. 根据权利要求18所述的修饰释放的药物组合物，其中所述肠溶剂包含重量比为0.3:1至3:1的甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物和甲基丙烯酸共聚物S。

21. 根据权利要求16所述的修饰释放的药物组合物，其中所述持续释放剂包含选自由以下组成的组中的一种或多种：聚乙烯醇、聚氧化乙烯、甲基丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚维酮和滑石。

22. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物，其中所述含释放修饰剂层在pH 5.5或更高时是pH依赖性可溶的。

23. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物，其中基于所述药物组合物的重量，所述含释放修饰剂层以10重量%至70重量%的量被包含。

24. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物，其中所述药物组合物进一步包含至少一个附加包衣层。

25. 根据权利要求8所述的修饰释放的药物组合物，其中所述核心包含所述释放修饰剂。

26. 根据权利要求25所述的修饰释放的药物组合物，其中所述药物组合物包含：

包含作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物和第一释放修饰剂的核心；和

形成于所述核心上的包含第二释放修饰剂的含释放修饰剂层，并且

其中所述第一释放修饰剂和所述第二释放修饰剂各自独立地包含选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。

27. 根据权利要求26所述的修饰释放的药物组合物，其中所述药物组合物在所述核心和包含所述第二释放修饰剂的所述含释放修饰剂层之间进一步包括包含第三释放修饰剂的附加包衣层。

28. 根据权利要求27所述的修饰释放的药物组合物，其中所述第一释放修饰剂和所述第三释放修饰剂包含持续释放剂，并且所述第二释放修饰剂包含肠溶剂。

29. 根据权利要求1至28中任一项所述的修饰释放的药物组合物，其中所述药物组合物包含作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物，并且

其中所述药物组合物用于与立即释放所述活性成分的立即释放的药物组合物共施用。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的修饰释放的药物组合物，其中所述修饰释放的药物组合物用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的修饰释放的药物组合物，其中所述药物组合物

为片剂、丸粒或细粒。

32. 一种胶囊,其填充有根据权利要求1至31中任一项所述的药物组合物。

33. 一种片剂,其包含根据权利要求1至31中任一项所述的药物组合物。

34. 根据权利要求33所述的片剂,其中所述片剂包含细粒,所述细粒包含作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物,并且其中所述细粒包含含有所述活性成分和持续释放剂的核心。

35. 根据权利要求33所述的片剂,其中所述片剂包含细粒,所述细粒包含作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物,并且其中所述细粒包含:

包含所述活性成分的核心,或包含所述活性成分和持续释放剂的核心;和

位于所述核心上的含肠溶剂层。

36. 一种制剂,所述制剂包含:

根据权利要求1至31中任一项所述的修饰释放的第一药物组合物,其包含作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物;和

第二药物组合物,其包含作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物,并立即释放所述活性成分。

37. 根据权利要求36所述的制剂,其中所述第一药物组合物和所述第二药物组合物中包含的所述活性成分之间的重量比为5:1至1:5(w:w)。

38. 根据权利要求36所述的制剂,其中所述第一药物组合物和所述第二药物组合物作为单独颗粒存在。

39. 根据权利要求36所述的制剂,其中所述第二药物组合物包含惰性颗粒和形成于所述惰性颗粒上的包含所述活性成分的活性成分层。

40. 根据权利要求36所述的制剂,其中所述制剂是包含含有所述第一药物组合物的颗粒和含有所述第二药物组合物的颗粒的胶囊或片剂。

41. 根据权利要求40所述的制剂,其中所述制剂是胶囊,并且

其中所述第一药物组合物和所述第二药物组合物各自独立地是粉末、丸粒、细粒或片剂。

42. 根据权利要求40所述的制剂,其中所述制剂是片剂,并且

其中所述第一药物组合物和所述第二药物组合物各自独立地是粉末、丸粒或细粒。

43. 根据权利要求42所述的制剂,其中所述制剂是多层片剂,其包含:

包含所述第一药物组合物的第一层;和

形成于所述第一层上并包含所述第二药物组合物的第二层。

44. 根据权利要求36所述的制剂,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分包含在单个颗粒中,

其中所述第一药物组合物包含:

包含所述活性成分的核心或包含所述活性成分的核心;和

形成于所述核心上并包围所述核心的含肠溶剂层,并且

其中所述第二药物组合物位于所述含肠溶剂层上并包围所述含肠溶剂层。

45. 根据权利要求36所述的制剂,其中所述第一活性成分和所述第二活性成分包含在

单个颗粒中，

其中所述第一药物组合物包含核心，所述核心包含：所述活性成分；和包含选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种的释放修饰剂，并且

其中所述第二药物组合物位于所述核心上并包围所述核心。

46. 根据权利要求44或45所述的制剂，其中所述颗粒是丸粒、细粒或片剂。

47. 根据权利要求46所述的制剂，其中所述制剂是填充有选自由丸粒、细粒和片剂组成的组中的至少一种的胶囊。

48. 根据权利要求46所述的制剂，其中所述制剂是通过将选自由所述丸粒和所述细粒组成的组中的至少一种压片而制备的片剂。

49. 根据权利要求36至48中任一项所述的制剂，其中所述制剂用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病。

50. 根据权利要求1至31中任一项所述的修饰释放的药物组合物或根据权利要求36至49中任一项所述的制剂用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的用途。

51. 根据权利要求1至31中任一项所述的修饰释放的药物组合物或根据权利要求36至49中任一项所述的制剂在制备用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的药物方面的用途。

52. 一种用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1至31中任一项所述的修饰释放的药物组合物或根据权利要求36至49中任一项所述的制剂。

## 包含苯并咪唑衍生物化合物的药物组合物

### 技术领域

[0001] 本公开涉及一种含有苯并咪唑衍生物化合物的药物组合物。具体地,本公开涉及一种能够维持苯并咪唑衍生物化合物的持续血液浓度的制剂。

### 背景技术

[0002] 特戈拉赞是世界上第一种钾竞争性酸阻断剂(P-CAB),其具有类似于酸泵拮抗剂(APA)的机制,并通过与钾离子竞争结合分泌 $H^+$ 离子的酶 $H^+/K^+$ -ATPase(质子泵)来阻断胃酸分泌, $H^+$ 离子是胃酸的组分,从胃壁细胞分泌到胃腔中。由于特戈拉赞不是诸如质子泵抑制剂(PPI)的前药,因此它不需要活化过程,并且因此不仅作用于活性质子泵,也作用于非活性质子泵。因此,特戈拉赞具有快速表现出其效果并在1小时内达到最大效果的优点。

[0003] 同时,一般来讲,为了使药物表现出预期的效果,需要将药物的血液浓度维持在一定水平或更高。为了维持药物的血液浓度,要求患者根据一定的时间表反复服用处方药物。在这种情况下,频繁服用药物会降低患者的用药依从性,并且作为结果导致很多情况下得不到预期的治疗效果。因此,在需要长期服用药物的疾病中,或者在患者不能服用药物时需要将药物的血液浓度维持在一定水平或更高水平的疾病中,服用药物的频率和方法也是提高药物治疗效果需要考虑的重要因素。

[0004] 因此,需要开发一种能够维持药物的治疗有效血液浓度的制剂,因为在改变药物释放的同时药物的吸收率没有问题。

### 发明内容

[0005] 技术问题

[0006] 本公开的一个目的是提供一种修饰释放的药物组合物,其含有:作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物;和释放修饰剂。

[0007] 本公开的一个目的是提供一种修饰释放的药物组合物,其包含:含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物的核心;和形成于核心上的含释放修饰剂层。

[0008] 本公开的一个目的是提供一种填充有修饰释放的药物组合物的胶囊。

[0009] 本公开的一个目的是提供一种包含修饰释放的药物组合物的片剂。

[0010] 本公开的一个目的是提供一种制剂,其包含:修饰释放的第一药物组合物,其含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物;和第二药物组合物,其含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物,并立即释放所述活性成分。

[0011] 技术方案

[0012] 没有在本说明书中具体定义的术语将被理解为具有与本公开所属领域中通常使用的含义相同的含义。另外,单数表达包括复数表达,并且复数表达包括单数表达,除非在

其上下文中另有说明。

[0013] 在本说明书中,诸如第一和第二的术语仅用于分类,并不旨在指定顺序或位置。

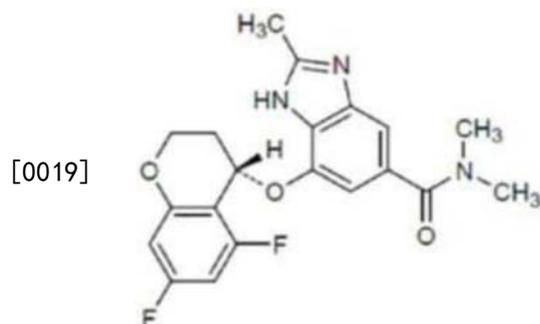
[0014] 在本说明书中,仅为了方便说明书的描述而任意划分术语,并且任何一个术语的内容都不应被解释为从属于所述术语。

[0015] 在本说明书中,多层片剂可以是这样的片剂,其中围绕核心的一个或多个层位于核心上,并且所述一个或多个层可以是包衣层和/或基质层。例如,多层片剂可以是如图1(A)所示的片剂中含片剂。

[0016] 另外,在本说明书中,多层片剂可以是如图1(B)所示的其中一个或多个层连续堆叠的形式。例如,多层片剂可以是双层片剂、三层片剂等。

[0017] 在本说明书中,特戈拉赞是由下式I表示的化合物,并且具有化学名称(S)-4-(5,7-二氟色满-4-基氧基)-N,N,2-三甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺)。

[0018] [式I]



[0020] 在本说明书中,术语“特戈拉赞”可以指特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物。另外,在本说明书中,术语“特戈拉赞”可以与术语“活性成分”互换使用。

[0021] 在本发明中,“药学上可接受的盐”可以是酸加成盐或碱加成盐。酸加成盐可以由形成无毒盐的酸制备,并且其示例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酚盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、蔗糖盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐(xinofate)。碱加成盐的示例包括碱金属盐,诸如锂盐、钠盐和钾盐;碱土金属盐,诸如钙盐和镁盐;铵盐;和有机碱盐,诸如三乙胺盐、二异丙胺盐或环己胺盐。碱加成盐可以具体地是碱金属盐,更具体地是钠盐。

[0022] 关于合适盐的综述,参见Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH出版社,2002)。如果合适,则可以通过将式I的化合物的溶液与所需酸或碱混合,容易地产生式I的化合物的药学上可接受的盐。所述盐可以从溶液中沉淀出来并通过过滤收集,或者所述盐可以通过蒸发溶剂来回收。盐的离子化程度可以从完全离子化状态变化到几乎非离子化状态。

[0023] 如本文所用的术语“立即释放(IR)”意指活性成分在施用后立即或在短时间内释

放。

[0024] 如本文所用,术语“控制释放(CR)或修饰释放(MR)”意指药物的释放受到控制,使得活性成分在胃肠道中的特定位置处释放或在服用药物后一定时间后释放,或在胃肠道中以持续的方式长时间释放,或在胃肠道中的特定位置处释放或在服用药物后一定时间后以持续的方式长时间释放。也就是说,在本说明书中,术语“修饰释放”或“控制释放”可以包括延迟释放和/或延长释放或持续释放。具体地,“修饰释放”或“控制释放”可以是延迟释放,其中药物在服用所述药物后一定时间后释放;或持续释放,其中药物在服用所述药物后的一定时间内长时间缓慢释放;或延迟释放和持续释放,其中药物在一段时间内缓慢释放,而在服用所述药物后一定时间后释放。例如,延迟释放可以意指在服用药物后,药物开始在胃液以外的环境中释放,而持续释放可以意指在服用药物后,药物在范围从胃液环境到肠环境的区域中不断释放,或者在药物开始在胃液以外的环境中释放后,药物以持续的方式释放。如本文所用,术语“修饰释放”和“控制释放”可以彼此互换。

#### [0025] 修饰释放的药物组合物

[0026] 本公开提供了一种修饰释放的药物组合物,其含有:作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物;和释放修饰剂。

[0027] 在本公开的实例中,释放修饰剂可以包括选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。

[0028] 在一个实施方式中,本公开的修饰释放的药物组合物可以含有持续释放剂。

[0029] 在另一个实施方式中,本公开的修饰释放的药物组合物可以含有肠溶剂。

[0030] 在另一个实施方式中,本公开的修饰释放的药物组合物可以含有持续释放剂和肠溶剂。

[0031] 本公开的药物组合物是一种修饰释放的药物组合物,其具有特戈拉赞的修饰释放。例如,特戈拉赞可以从药物组合物中延迟释放、或持续释放、或延迟释放和持续释放。具体地,本公开的药物组合物可以在通过胃液环境后到达肠(例如,十二指肠、小肠等)并释放特戈拉赞(也就是说,延迟释放),或者可以从胃液环境开始在长时间内不断释放,或者可以在通过胃液环境后到达肠并开始释放特戈拉赞(延迟释放)并在长时间内以持续方式释放特戈拉赞。

[0032] 因此,本公开的修饰释放的药物组合物可以维持活性成分特戈拉赞的高血液浓度直至服用药物后的一定时间,并因此可以显著改善患者的用药依从性。具体地,本公开的组合物允许特戈拉赞在通过胃液环境后释放,或者在范围从胃液到肠环境的区域中持续释放,或者在通过胃液环境后开始释放并持续释放。因此,本公开的组合物即使在服用药物后的一定时间后也可以表现出药物作用,并因此可以显著改善患者的用药依从性。另外,本公开的组合物即使在低剂量下也可以长时间表现出优异的药物作用,并因此使副作用最小化并使药物作用最大化。

[0033] 修饰释放的药物组合物即使在pH高于胃液环境的环境中也可以表现出优异的溶出度,并且因此,在诸如肠液环境,例如十二指肠和小肠的环境中也表现出优异的溶出度。另外,它可以改变药物释放,使得即使在特戈拉赞以延迟方式释放或在以延迟释放方式释放后以持续方式释放的情况下,也可以实现特戈拉赞的治疗血液浓度而不降低其溶出速率。

[0034] 在本公开的实例中,本公开的修饰释放的药物组合物可以含有颗粒,所述颗粒含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物。

[0035] 在本公开中,术语“颗粒”可以与术语“含特戈拉赞的颗粒”互换使用。

[0036] 在本公开的实例中,颗粒可以是丸粒、片剂或细粒。

[0037] 在颗粒是丸粒的情况下,丸粒可以包括:惰性颗粒;和形成于惰性颗粒上的活性成分层,其含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物。

[0038] 修饰释放的药物组合物可以在活性成分层内部和/或外部包括释放修饰剂。例如,修饰释放的药物组合物可以在活性成分层内部包含释放修饰剂,或可以包括形成于活性成分层上的释放修饰剂层,或可以包括在活性成分层中的释放修饰剂和形成于活性成分层上的修饰释放层二者。

[0039] 释放修饰剂可以是持续释放剂和/或肠溶剂。例如,当组合物在活性成分层内部和外部都包含释放修饰剂时,包含在活性成分层中的释放修饰剂和包含在活性成分层外部的释放修饰剂可以彼此相同或不同。具体地,持续释放剂、肠溶剂或二者可以包含在活性成分层中,并且持续释放剂、肠溶剂或二者可以包含在活性成分层外部,其中包含在活性成分层内部和外部的试剂可以彼此独立。

[0040] 在本公开的实例中,持续释放剂可以包含在活性成分层内部。在本公开的其他实例中,持续释放剂可以包含在活性成分层外部。在这种情况下,持续释放剂可以包含在形成于活性成分层上的含持续释放剂的层中。在本公开的又其他实例中,持续释放剂可以包含在活性成分层的内部和外部。在本公开的其他实例中,持续释放剂可以包含在活性成分层内部,并且肠溶剂可以包含在活性成分层外部。在本公开的又其他实例中,持续释放剂可以包含在活性成分层内部,并且持续释放剂和肠溶剂可以包含在活性成分层外部,并且在这种情况下,形成于活性成分层上的持续释放剂层和形成于持续释放剂层上的肠溶剂层可以包含在活性成分层外部。

[0041] 在一个实施方式中,丸粒可以包括惰性颗粒和形成于惰性颗粒上的活性成分层,其中活性成分层可以包含第一释放修饰剂。在另一个实施方式中,丸粒可以包括包含第二释放修饰剂的第二释放修饰剂层,所述层形成于包含第一释放修饰剂的活性成分层上。或者,在又一个实施方式中,丸粒可以包括:惰性颗粒;形成于惰性颗粒上的活性成分层;和形成于活性成分层上的第一释放修饰剂层。

[0042] 在以上实施方式中,第一修饰释放修饰剂可以是持续释放剂,并且第二释放修饰剂可以是持续释放剂或肠溶剂。在一个实例中,第二释放修饰剂可以是肠溶剂。在其他实例中,第二释放修饰剂可以是持续释放剂,并且在这种情况下,丸粒可以包括形成于第二释放修饰剂层上的第三释放修饰剂层,并且第三释放修饰剂层可以包括肠溶剂。

[0043] 活性成分层和释放修饰剂层可以各自独立地包含药学上可接受的添加剂。药学上可接受的添加剂可以包括但不限于,例如,抗粘结剂、增塑剂、表面活性剂、崩解剂和赋形剂。本领域技术人员可以适当选择药学上可接受的添加剂的含量和类型。

[0044] 在丸粒在活性成分层上包括多个释放修饰剂层的情况下,可以在层和层之间包括附加层。附加层可以促进后续层的包衣,或者起到防止包含在两个层中的组分彼此直接接

触而相互作用或导致稳定性降低的作用。在本公开中,术语“附加层”可以与术语“隔离层”互换使用。

[0045] 如本文所用的术语“惰性颗粒”可以指药物添加剂,其为规则或不规则形式的材料,不包括具有药理活性的材料。在本公开中,惰性颗粒可以单独使用,或者可以与活性成分和/或其他药学上可接受的添加剂混合,并且可以用作包衣形成于本公开药物组合物的层的种子。

[0046] 在本公开的实例中,惰性颗粒包括例如,选自药学上可接受的惰性物质诸如白糖、乳糖、淀粉、甘露醇、蔗糖、糊精或微晶纤维素的任何一种或多种,并且优选地包括蔗糖,但不限于此。

[0047] 在本公开的实例中,药物组合物可以进一步包括有机酸。根据一个实例,惰性颗粒可以包括有机酸或者可以是仅用有机酸制备的材料。根据另一个实例,含有有机酸的层可以分别位于核心内或核心外。

[0048] 有机酸可以用于提高活性成分的溶解度。在药物组合物含有有机酸的情况下,有机酸可以用于提高特戈拉赞的溶出度并增加其体内吸收率。例如,由于本公开的药物组合物中含肠溶剂层在弱碱性条件下完全或部分溶解,因此特戈拉赞溶解或悬浮,并且由于药物组合物中所含的有机酸溶解,悬浮的特戈拉赞的溶解度增加,使得可以提高其溶出度和体内吸收率。

[0049] 有机酸可以是例如选自酒石酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、谷氨酸和天冬氨酸中的任何一种或多种。具体地,有机酸可以是选自酒石酸、富马酸、琥珀酸和柠檬酸中的任何一种或多种。更具体地,有机酸可以是酒石酸,但不限于此。另外,在本公开中,有机酸可以包括水合物或盐的形式。

[0050] 在本公开的实例中,包含在核心中的惰性颗粒和活性成分之间的重量比可以是5:1至1:5,特别是3:1至1:3,更特别是1.5:1至1:1.5,甚至更特别是1:1,但不限于此。

[0051] 在本公开的实例中,活性成分层可以进一步包含药学上可接受的添加剂。例如,活性成分层可以包含聚维酮、聚乙二醇、滑石、聚山梨醇酯、或其混合物。

[0052] 在本公开中,惰性颗粒可以通过常规制备方法制备,诸如直接压缩,无水、湿或烧结细粒的压缩、挤出和随后的滚圆、湿或干制粒或直接造粒。特别地,在惰性颗粒是丸粒的情况下,它可以通过造粒板上的锅法或挤出/滚圆来制备,但不限于此。

[0053] 在颗粒是细粒的情况下,细粒可以是由活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物制备的细粒。在这种情况下,细粒可以是湿细粒或干细粒。

[0054] 在本公开的实例中,细粒可以包括在细粒内部和外部的释放修饰剂,并且释放修饰剂可以是持续释放剂和/或肠溶剂。在释放修饰剂包含在细粒内部的情况下,细粒可以由活性成分和释放修饰剂的混合物形成。在释放修饰剂包含在细粒外部的情况下,释放修饰剂可以包含在含有活性成分的细粒;或含有活性成分和释放修饰剂的细粒外部(细粒上)。在细粒内部和外部都包含释放修饰剂的情况下,包含在细粒内部的释放修饰剂和包含在细粒外部的释放修饰剂可以彼此相同或不同。具体地,持续释放剂、肠溶剂或二者可以包含在细粒内部,并且持续释放剂、肠溶剂或二者可以包含在细粒外部,并且在这种情况下,包含在细粒内部和外部的释放修饰剂可以彼此独立。

[0055] 在本公开的实例中,持续释放剂可以包含在细粒内部。在本公开的其他实例中,持

续释放剂可以包含在细粒外部。在本公开的又其他实例中,持续释放剂可以包含在细粒的内部和外部。在本公开的其他实例中,持续释放剂可以包含在细粒内部,并且肠溶剂可以包含在细粒外部。在本公开的又其他实例中,持续释放剂和肠溶剂可以包含在其中包含或不包含持续释放剂的细粒外部,并且在这种情况下,细粒可以包括形成于细粒外部的持续释放剂层和形成于持续释放剂层上的肠溶剂层。

[0056] 在颗粒是片剂的情况下,片剂可以呈通过将含有活性成分和药学上可接受的添加剂的细粒、丸粒或其混合物压片而产生的片剂形式。在这种情况下,细粒可以是湿细粒或干细粒,并且丸粒可以包括在惰性颗粒中的含活性成分的包衣层。

[0057] 片剂可以在片剂内部和/或片剂外部(在片剂上)包含释放修饰剂,并且除非有矛盾,否则释放修饰剂的描述可以与如上关于丸粒和细粒各自内部和/或外部的释放修饰剂所述相同。

[0058] 在本公开的实例中,片剂可以包含在片剂内部的持续释放剂。在本公开的其他实例中,持续释放剂可以包含在片剂外部(在片剂上)。在本公开的又其他实例中,持续释放剂可以包含在片剂的内部和外部。在本公开的其他实例中,持续释放剂可以包含在片剂内部,并且肠溶剂可以包含在片剂外部。在本公开的又其他实例中,持续释放剂和肠溶剂可以包含在包含或不包含持续释放剂的片剂外部,并且在这种情况下,片剂可以包括形成于片剂上的持续释放剂层和形成于持续释放剂层上的肠溶剂层。

[0059] 在本公开中,活性成分特戈拉赞可以以结晶或无定形形式存在。

[0060] 在本公开的实例中,本公开提供了一种修饰释放的药物组合物,其包含:含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物的核心;和形成于核心上的含释放修饰剂层。

[0061] 含释放修饰剂层可以包括含持续释放剂的层和/或含肠溶剂层。在本公开中,术语“含释放修饰剂层”、“含持续释放剂的层”和“含肠溶剂层”可以分别与术语“释放修饰剂层”、“持续释放剂层”和“肠溶剂层”互换使用。

[0062] 在本说明书中,术语“核心”是指构成药物组合物的中心或核心的部分。核心可以被随后形成的包衣层完全包衣,并位于药物组合物的中心,但核心的一部分可以在其功能与完全包衣的核心没有显著差异的范围内不被包衣。核心还可以被定位成偏向药物组合物的另一侧。

[0063] 核心可以包含含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物的颗粒,或者核心可以是颗粒。

[0064] 除非有矛盾,否则所述颗粒与如上关于含有特戈拉赞的颗粒所述基本上相同。

[0065] 具体地,在本公开的实例中,核心可以包括:惰性颗粒;和形成于惰性颗粒上的含活性成分的活性成分层。

[0066] 除非有矛盾,否则惰性颗粒和活性成分层与如上所述基本上相同。

[0067] 根据本公开的实例,核心可以是活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物。在这种情况下,活性成分和药学上可接受的添加剂可以存在于整个核心中,并且例如,可以以单一基质形式混合。根据一个实例,核心可以是由活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物制备的细粒。在这种情况下,细粒可以是湿细粒或干细粒。根据另一个实例,核心可以呈通过将含有活性成分和药学上可接受的添加剂的细粒、丸粒或其混合物压片而制备的核

心片剂形式。在这种情况下,细粒可以是湿细粒或干细粒,并且丸粒可以包括在惰性颗粒上的含活性成分的包衣层。

[0068] 药学上可接受的添加剂可以包括但不限于,例如,抗粘结剂、增塑剂、表面活性剂、崩解剂和赋形剂。

[0069] 核心可以含有释放修饰剂,具体地,核心可以含有持续释放剂和/或肠溶剂。更具体地,核心可以含有持续释放剂。

[0070] 本公开的修饰释放的药物组合物可以包含持续释放剂。

[0071] 在本公开中,持续释放剂可以是能够通过降低药物从本公开的药物组合物中的释放速率而在预定的时间段内以持续的方式释放药物的材料。在本公开中,持续释放剂可以包含水不溶性和/或水溶性差的材料,其具有足以使活性成分持续释放的特性,例如足以使活性成分持续释放的粘度,但不限于此。例如,在本公开中的持续释放剂包含水不溶性和/或水溶性差的材料的情况下,所述水不溶性和/或水溶性差的材料可以与水溶性物质组合使用,但不限于此。在本公开中,持续释放剂可以包括从已知持续释放剂中选择的一种或多种,例如包括甲基丙烯酸共聚物、聚氧化乙烯、醋酸纤维素、共聚维酮、羟丙基乙基纤维素、甘油二硬脂酸酯、甲基纤维素、聚乙烯醇、乙基纤维素、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素)、微晶纤维素、甘露醇、蔗糖、乳糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉、天然胶、合成胶、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚维酮、明胶、淀粉、高分散性二氧化硅、滑石、或其混合物,但不限于此。具体地,在本公开中,持续释放剂可以是但不限于聚乙烯醇、羟丙基纤维素、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物、聚氧化乙烯、甲基丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚维酮、滑石或、其混合物。在本公开的实例中,持续释放剂可以包括选自由以下组成的组中的至少一种:聚乙烯醇、聚氧化乙烯、甲基丙烯酸共聚物、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、聚维酮和滑石。在本公开的其他实例中,持续释放剂可以包括选自由以下组成的组中的一种或多种:聚氧化乙烯、甲基丙烯酸共聚物、聚乙烯醇、乙基纤维素、聚维酮和滑石。

[0072] 在本公开的实例中,持续释放剂可以包含在核心的内部和/或外部。在持续释放剂包含在核心内部的情况下,核心可以是活性成分、持续释放剂和药学上可接受的添加剂的混合物,并且活性成分、持续释放剂和药学上可接受的添加剂可以存在于整个核心中,并且例如,可以以单一基质形式混合。例如,在核心是丸粒的情况下,核心可以包括形成于惰性颗粒上的活性成分层中的持续释放剂,并且在核心是细粒的情况下,核心可以包括持续释放剂以及在细粒内部的活性成分,并且在核心是片剂的情况下,持续释放剂可以包含在片剂内部。在持续释放剂包含在核心外部的情况下,持续释放剂可以形成于核心上,以便包围所述核心。例如,在核心是丸粒的情况下,丸粒可以包括形成于活性成分层上的持续释放剂(含)层。在核心是细粒的情况下,细粒可以包括形成于细粒上并包围所述细粒的持续释放剂(含)层。在核心是片剂的情况下,片剂可以包括形成于片剂上的持续释放剂(含)层。

[0073] 持续释放剂层可以包含药学上可接受的添加剂,并且可以包含例如滑石,但不限于此。本领域技术人员可以适当选择包含在持续释放剂层中的药学上可接受的添加剂的含量和类型。

[0074] 在本公开的修饰释放的药物组合物包括持续释放剂层的情况下,可以基于组合物的总重量,按重量计,以约10重量%至70重量%,具体地,约10重量%至50重量%,更具体

地,10重量%至40重量%,甚至更具体地,约10重量%至30重量%的量包含持续释放剂层。

[0075] 本公开的修饰释放的药物组合物可以含有肠溶剂。

[0076] 在本公开中,肠溶剂是指在胃中不溶解,但到达并溶解在肠(例如十二指肠等)中的材料。具体地,肠溶剂可以是在胃pH环境(pH 2或更低)中不溶解并在肠pH环境(pH 5至7.5)中开始溶解的材料。

[0077] 在本公开中,肠溶剂可以是选自己知肠溶剂的一种或多种。例如,肠溶剂可以是,但不限于,选自由以下组成的组中的任何一种或多种:乙基纤维素、醋酸纤维素、聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸丁酸纤维素、邻苯二甲酸氢纤维素、邻苯二甲酸丙酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三酸醋酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯酯、羟丙基乙酸甲酯、二氧丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯及其聚合物;虫胶;和丙烯酸、甲基丙烯酸、或其酯、或由其形成的共聚物。具体地,由丙烯酸、甲基丙烯酸或其酯形成的共聚物可以是甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(例如,Eudragit L30D-55和L100-55)、甲基丙烯酸共聚物L(例如,Eudragit L100)、甲基丙烯酸共聚物S(例如,Eudragit S100)和甲基丙烯酸-甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物(例如,Eudragit FS30D)。

[0078] 如本文所用的术语“甲基丙烯酸共聚物L”是指含有比率为约1:1的甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物,并且其IUPAC名称是聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)1:1。

[0079] 如本文所用的术语“甲基丙烯酸共聚物S”是指含有比率为约1:2的甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子共聚物,并且其IUPAC名称是聚(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)1:2。

[0080] 在本公开中,肠溶剂可以是pH依赖型肠溶剂,并且其示例包括在pH 5.5或更高时可溶的甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、在pH 6.0或更高时可溶的甲基丙烯酸共聚物L和在pH 7.0或更高时可溶的甲基丙烯酸共聚物S。

[0081] 如本文所用的术语“pH依赖型”意指肠溶剂的洗脱或溶解在具有一定pH或更高的环境中开始。

[0082] 如本文所用的术语“pH依赖型可溶的”意指肠溶剂在具有一定pH或更高的环境中溶解。

[0083] 根据本公开的一个实施方式,在肠溶剂的混合物包括甲基丙烯酸共聚物L和S的情况下,甲基丙烯酸共聚物L和甲基丙烯酸共聚物S可以以(但不限于)1:3至0.2,具体地1:1.5至1:0.4的重量比混合。根据另一个实施方式,在肠溶剂的混合物包括甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物和甲基丙烯酸共聚物S的情况下,甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物和甲基丙烯酸共聚物S可以以(但不限于)0.3:1至3:1,具体地0.5:1至2:1的重量比混合。

[0084] 在本公开的修饰释放的药物组合物含有上述比率的肠溶剂的情况下,活性成分特戈拉赞可以以延迟的方式释放,使得特戈拉赞即使在服用后一定时间后也可以表现出足够的药物作用。

[0085] 在本公开的实例中,含肠溶剂层可以在pH 5.0或更高、pH 5.5或更高、pH6.0或更高、或pH 6.5或更高时是可溶的。根据本公开的一个实施方式,修饰释放层可以在pH 5.5或更高时是pH依赖性可溶的。根据另一个实施方式,修饰释放层可以在pH 6.0或更高时是pH

依赖性可溶的。根据又一个实施方式,修饰释放层可以在pH 6.5或更高时是pH依赖性可溶的。根据又一个实施方式,修饰释放层可以在pH 7.0或更高时是pH依赖性可溶的。

[0086] 如本文所用的术语“不溶”或“难溶”是指任何物质不溶或几乎不溶于溶剂的特性,并且相反,术语“可溶”意指任何物质在溶剂中溶解良好。

[0087] 在本公开的药物组合物中,可以基于组合物的总重量,以约10重量%至70重量%,具体地,约10重量%至50重量%,更具体地,10重量%至40重量%,甚至更具体地,约10重量%至30重量%的量包括含肠溶剂层。

[0088] 在本公开的实例中,在组合物含有肠溶剂或含肠溶剂层的情况下,它可以具有耐酸性。具体地,活性成分在pH 1.2的溶解介质中的溶出速率在120分钟时可以小于10%,更具体地在120分钟时小于5%。另一方面,在360分钟内,活性成分在pH 5或更高的溶解介质中的溶出速率可以为50%或更高,更优选60%或更高。

[0089] 如本文所用的术语“耐酸性”是指如根据口服药物溶出度标准指南所测定,活性成分在酸性条件下的溶出度为10%或更低的情况。一般来讲,是否确保耐酸性可以通过测量活性成分在低pH条件(通常pH 1至2)下是否释放2小时来确定。

[0090] 在本公开中,溶出速率可以根据药典溶出度测试方法1(篮式法)或溶出度测试方法2(桨式法)来测量。具体地,溶出度测试方法可以在36.5°C至37.5°C的溶出介质温度、500mL至1000mL的溶出介质体积和75rpm至100rpm的转速下进行。在溶出度测试方法1的情况下,篮的转速可以优选地是100rpm,并且在溶出度测试方法2的情况下,桨的转速可以优选地是75rpm。

[0091] 本公开的含肠溶剂层可以进一步含有药学上可接受的添加剂。可以进一步含有的添加剂的示例包括但不限于粘合剂、抗粘剂、增塑剂、表面活性剂、崩解剂和赋形剂。药学上可接受的添加剂中的一种或多种可以包含在修饰释放层中,并且其含量和类型可以由本领域技术人员适当选择。例如,含肠溶剂层可以含有柠檬酸三乙酯、聚山梨醇酯、或其混合物作为药学上可接受的添加剂。

[0092] 在本公开的实例中,本公开的药物组合物可以进一步包括一个或多个附加层,所述附加层仅含有药学上可接受的添加剂,而没有活性成分。当通过形成多个包衣层的方法制备药物组合物时,附加层可以促进后续层的包衣,或者可以起到防止包含在两个层中的组分彼此直接接触而相互作用或导致稳定性降低的作用。在本公开中,术语“附加层”可以与术语“分离层”或“隔离层”互换使用。

[0093] 根据本公开的实例,附加层位于核心和含释放修饰剂层之间;和/或含释放修饰剂层上。根据本公开的其他实例,在药物组合物包括两个或更多个含释放修饰剂层的情况下,附加层可以位于含第一释放修饰剂的层和含第二释放修饰剂的层之间;和/或第二含释放修饰剂层上。

[0094] 例如,在药物组合物的核心是片剂的情况下,药物组合物可以进一步包括在片剂和含释放修饰剂层之间和/或含释放修饰剂层上的附加层。在药物组合物的核心呈活性成分形成于惰性颗粒上的形式的情况下,药物组合物可以进一步包括在惰性颗粒和活性成分层之间;和/或在活性成分层和含释放修饰剂层之间;和/或含释放修饰剂层上的附加层。此时,在惰性颗粒由有机酸组成或含有有机酸并且附加层包括在惰性颗粒和活性成分层之间的情况下,附加层可以用作隔离层,用于抑制有机酸和活性成分之间的接触。在这种情况下

下,可以通过隔离层抑制活性成分特戈拉赞和包含在惰性颗粒中的有机酸之间的接触,使得可以将特戈拉赞的稳定性保持高水平,可以增加其储存稳定性,并且可以提高治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的效果。

[0095] 根据本公开的一个实例,在本公开的修饰释放的药物组合物中,含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分的附加层可以位于核心上,并且含释放修饰剂层可以形成于附加层上。根据本公开的另一个实例,在本公开的修饰释放的药物组合物中,含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分的附加层可以位于惰性颗粒上,活性成分层可以位于附加层上,并且含释放修饰剂层可以位于活性成分层上。根据本公开的又一个实例,在本公开的修饰释放的药物组合物中,活性成分层可以形成于惰性颗粒上,并且仅含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分的附加层可以形成于活性成分层上。根据本公开的又一个实例,在本公开的修饰释放的药物组合物中,含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分的附加层可以形成于惰性颗粒上,活性成分层可以形成于附加层上,含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分的附加层可以形成于活性成分层上,并且含释放修饰剂层可以形成于附加层上。在本公开的组合物中,如果需要,含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分的附加层可以形成于以上实施方式的释放修饰剂层上。在惰性颗粒含有有机酸的情况下,在惰性颗粒和活性成分层之间形成的附加层可以用作隔离层,其抑制有机酸和活性成分之间的接触。

[0096] 取决于工艺和每层中包含的材料类型,可以更适当地形成附加层,或者可以不形成附加层。

[0097] 在本公开的实例中,药物组合物可以不包括附加层,并且药物组合物中的含释放修饰剂层可以用作隔离层。

[0098] 在本公开的实例中,在单独形成含有有机酸的层的情况下,含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分的附加层可以位于含有有机酸的层和含有活性成分的层之间,并且可以用作阻隔有机酸和活性成分之间接触的隔离层。

[0099] 在本公开的实例中,含有药学上可接受的添加剂但不含活性成分的附加层可以含有聚合物。聚合物可以包括选自以下组成的组中的至少一种化合物:甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、甲基羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素、聚乙烯吡咯烷酮和聚乙二醇。具体地,聚合物可以包括羟丙甲纤维素。此时,在不含活性成分的附加层含有羟丙甲纤维素的情况下,羟丙甲纤维素在25℃的水溶液中可以具有5至50m·Pas、优选3至15m·Pas的粘度。

[0100] 在本公开中,基于附加层的总重量,不含活性成分的附加层可以含有聚合物,其量为约30重量%至99重量%,具体地约35重量%至90重量%,更具体地约40重量%至85重量%。

[0101] 除了聚合物之外,不含本公开的活性成分的附加层可以进一步含有药学上可接受的添加剂。可以进一步含有的添加剂的示例包括但不限于抗粘结剂、增塑剂、表面活性剂、崩解剂和赋形剂,优选抗粘结剂和/或增塑剂。本领域技术人员可以适当选择药学上可接受的添加剂的含量和类型。例如,药学上可接受的添加剂可以是滑石。

[0102] 用于制备根据本公开的药物组合物的方法可以根据制药领域已知的常规方法进行。根据此制备方法的包衣可以通过本领域已知的一般包衣方法进行,并且具体地,可以使

用流化床丸粒包衣机进行。例如,在本公开的修饰释放的药物组合中,在含有特戈拉赞和/或核心的颗粒是丸粒并且释放修饰剂层(例如,肠溶剂层)包括在核心层上的情况下,本公开的药物组合可以通过以下来制备:i)将通过使活性成分溶解在任何溶剂中制备的包衣溶液喷涂到惰性颗粒上,随后干燥以形成活性成分层;和ii)将通过使释放修饰剂溶解在任何溶剂中制备的包衣溶液喷涂到活性成分层上。此方法仅用于说明目的,并且制备药物组合物的方法不限于此。另外,在本公开的药物组合在活性成分层内部包含释放修饰剂(例如,持续释放剂)的情况下,通过溶解活性成分制备的包衣溶液含有释放修饰剂,并且可以使用含有释放修饰剂的包衣溶液形成活性成分层。另外,在本公开的药物组合包括多个释放修饰剂层的情况下,其可以通过进行步骤ii)的包衣溶液喷涂和干燥,并且然后将通过使释放修饰剂(第二种)溶解在任何溶剂中制备的包衣溶液喷涂到释放修饰剂(第一种)层上来制备。另外,制备本公开的药物组合物的方法可以进一步包括在步骤i)和/或ii)的包衣溶液喷涂之前,喷涂和干燥用于形成隔离层的包衣溶液的步骤。在喷涂活性成分层和/或修饰释放层的包衣溶液之前通过包衣形成的隔离层可以用于在空间上将这些层彼此分开,以防止这些层中包含的组分之间的接触,由此增加稳定性。另外,通过在加工过程中使表面粗糙化或在多孔表面形成过程中使表面清洁,隔离层可以在易于制造(产量、含量等)方面具有优势,并能够有效形成随后待包衣的层,并且可以用于增加药物组合物的耐磨性。

[0103] 在本公开中,包衣溶液的溶剂可以选自例如,乙醇、纯化水、异丙醇、丙酮、及其混合物,但不限于此。包衣溶液可以含有药学上可接受的添加剂,包括但不限于粘合剂、增塑剂、抗粘剂、表面活性剂、崩解剂、赋形剂、或其混合物。

[0104] 在本公开的实例中,修饰释放的药物组合可以是胶囊、片剂、丸粒或细粒。

[0105] 在本公开的实例中,在药物组合是丸粒的情况下,丸粒可以包括包含惰性颗粒和形成于惰性颗粒上的含活性成分的包衣层的核心。含有活性成分的包衣层可以含有释放修饰剂。在一个实施方式中,丸粒可以是其中含释放修饰剂层形成于核心上的丸粒。含释放修饰剂层的数量可以是一个或多个,并且在含释放修饰剂层具有两个或更多个层的情况下,相邻层中含有的释放修饰剂可以彼此不同。包含在活性成分层中的释放修饰剂和形成于核心上的释放修饰剂层的释放修饰剂可以各自独立地是持续释放剂、肠溶剂或二者。在一个实施方式中,包含在活性成分层中的释放修饰剂可以是持续释放剂,并且含释放修饰剂层的释放修饰剂可以是肠溶剂。在另一个实施方式中,在含释放修饰剂层包括两个层的情况下,药物组合可以包括核心;形成于核心上的含第一释放修饰剂的层;和形成于含第一释放修饰剂的层上的含第二释放修饰剂的层,其中第一释放修饰剂可以是持续释放剂,并且第二释放修饰剂可以是肠溶剂。其中,不含活性成分的附加层可以包括在惰性颗粒、含活性成分的层(活性成分层)、核心和释放修饰剂层之间。其中,含活性成分的层和含释放修饰剂层可以含有药学上可接受的添加剂。在这种情况下,除非有矛盾,否则惰性颗粒、活性成分、含活性成分的层、释放修饰剂、持续释放剂、肠溶剂、含释放修饰剂层、不含活性成分的附加层和药学上可接受的添加剂与如上所述相同。

[0106] 在本公开的实例中,当药物组合是细粒时,细粒可以是包括以下的细粒:含有活性成分的核心;和形成于核心上的含释放修饰剂层。在这种情况下,不含活性成分的附加层可以包括在核心和含释放修饰剂层之间。可替代地,细粒可以是由含有活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒)。在这种情况下,含释放修饰剂层

可以形成于为细粒的核心上。此时,不含活性成分的附加层可以包括在核心和含释放修饰剂层之间。可替代地,细粒可以是由含有活性成分、药学上可接受的添加剂和释放修饰剂的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒)。此时,释放修饰剂层可以包括在为细粒的核心上。在上述细粒中,含释放修饰剂层的数量可以是一个或多个,并且在含释放修饰剂层具有两个或更多个层的情况下,包含在所述层中的释放修饰剂可以彼此不同。其中,除非有矛盾,否则惰性颗粒、活性成分、含活性成分的层、释放修饰剂、含释放修饰剂层、不含活性成分的附加层和药学上可接受的添加剂与如上所述相同。

[0107] 在本公开的实例中,在药物组合物是片剂的情况下,片剂可以是含有活性成分的片剂,并且在这种情况下,片剂可以通过将含有药学上可接受的添加剂的细粒或丸粒压片而得到的核心片剂。其中,核心片剂可以含有释放修饰剂。另外,片剂可以是其中在核心片剂上形成含释放修饰剂层的片剂。例如,片剂可以通过将含有活性成分的细粒压片来形成,其中细粒可以包括含有活性成分的核心或位于核心上的含释放修饰剂层。在这种情况下,含有活性成分的核心可以是由含有活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒),并且可以进一步含有释放修饰剂。可替代地,片剂可以通过将细粒(湿细粒或干细粒)压片而形成的片剂,所述细粒由含有活性成分、药学上可接受的添加剂和释放修饰剂的混合物形成。片剂可以进一步包括片剂上的释放修饰剂。在这种情况下,可以在核心和含释放修饰剂层之间进一步包括含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分的附加层。其中,除非有矛盾,否则细粒、丸粒、活性成分、含有活性成分的层、释放修饰剂、含释放修饰剂层、不含活性成分的附加层和药学上可接受的添加剂与如上所述相同。

[0108] 根据本公开的修饰释放的药物组合物可以被配制成口服剂型。

[0109] 在本公开中,修饰释放组合物可以被配制成胶囊。在这种情况下,胶囊可以填充有片剂、细粒、丸粒、或其混合物,其中片剂、细粒和丸粒如上所述。在这种情况下,胶囊可以进一步含有本身为活性成分的粉末,或者是活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物或者是活性成分、药学上可接受的添加剂和释放修饰剂的混合物的粉末。例如,胶囊可以填充有丸粒、片剂或细粒,或者填充有粉末和丸粒的混合物、粉末和细粒的混合物、粉末和片剂的混合物、丸粒和片剂的混合物、丸粒和细粒的混合物、或片剂和细粒的混合物,或者可以填充有粉末、丸粒和片剂的混合物,粉末、丸粒和细粒的混合物,粉末、细粒和丸粒的混合物,丸粒、片剂和细粒的混合物,或粉末、丸粒、片剂和细粒的混合物。

[0110] 根据本公开的实例,胶囊可以填充有丸粒。例如,胶囊可以是填充有丸粒的胶囊,所述丸粒包括惰性颗粒和形成于惰性颗粒上的含有活性成分的含活性成分的包衣层。在此,在含活性成分的层上的释放修饰剂,和/或形成于核心上的含释放修饰剂层。

[0111] 在本公开中,修饰释放组合物可以被配制成片剂。片剂可以是包括以下的片剂:包含惰性颗粒和形成于惰性颗粒上的含活性成分的包衣层的核心;和形成于核心上的含释放修饰剂层,其中惰性颗粒可以通过将含有药学上可接受的添加剂的细粒压片而形成的核心片剂。可替代地,片剂可以通过将细粒、丸粒、或其混合物压片来形成,其中细粒和丸粒如上所述。其中,片剂可以进一步含有本身为活性成分的粉末。例如,片剂可以通过将含有活性成分的细粒压片来形成,其中细粒可以包括含有活性成分的核心,其包括核心上的释放修饰剂和/或位于核心上的含释放修饰剂层。在这种情况下,含有活性成分的核心可以是由含有活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒),并且在核

心包含释放修饰剂的情况下,混合物可以进一步含有释放修饰剂。可替代地,片剂可以通过将细粒(湿细粒或干细粒)压片而形成的片剂,所述细粒由含有活性成分、药学上可接受的添加剂和释放修饰剂的混合物形成。

[0112] 在本公开的修饰释放的药物组合物包含持续释放剂和肠溶剂二者的情况下,本公开的修饰释放的药物组合物可以以这样的形式存在,其中包含活性成分和持续释放剂的持续释放部分与包含活性成分和肠溶剂的肠溶部分彼此分离。例如,在药物组合物是胶囊的情况下,胶囊包括:包含活性成分和持续释放剂的持续释放部分;和包含活性成分和肠溶剂的肠溶部分,其中持续释放部分和肠溶部分可以各自独立地是粉末、细粒、丸粒或片剂,并且胶囊可以填充有持续释放部分和肠溶部分,它们各自独立地是粉末、细粒、丸粒或片剂。可替代地,在本公开的药物组合物中,活性成分、持续释放剂和肠溶剂可以以单个颗粒(细粒、丸粒或片剂)的形式存在。

[0113] 本公开的修饰释放的药物组合物可以进一步含有药学上可接受的添加剂。本公开的药学上可接受的添加剂可以包括但不限于粘合剂、抗粘剂、增塑剂、表面活性剂、稳定剂、崩解剂和赋形剂。添加剂中的一种或多种可以包含在活性成分层中,并且其含量和类型可以由本领域技术人员在不影响活性成分的稳定性或效果的范围内适当选择。粘合剂可以是例如,聚乙烯醇、乙基纤维素、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素)、微晶纤维素、甘露醇、蔗糖、乳糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉、天然胶、合成胶、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚维酮、明胶、淀粉或高分散性二氧化硅,但不限于此。抗粘剂可以是例如,轻质无水硅酸、水合二氧化硅、滑石或硬脂酸,但不限于此。增塑剂可以是例如,乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯(柠檬酸三乙酯)、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇或三醋精,但不限于此。然而,亲水性和高反应性增塑剂诸如聚乙二醇可能影响长期稳定性,因此取决于目的可能不添加。表面活性剂可以是例如,十二烷基硫酸钠、聚乙烯、乙二醇、泊洛沙姆或聚山梨醇酯(聚山梨醇酯20、40、60或80),但不限于此。稳定剂可以是例如,碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁、硅酸铝镁、硅酸镁、铝酸镁、合成水滑石或氢氧化铝镁,但不限于此。崩解剂的示例包括但不限于羧甲淀粉钠、玉米淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉、藻胶诸如海藻酸钠或海藻酸、纤维素诸如微晶纤维素、羟丙基纤维素或羧甲基纤维素、交联纤维素诸如羧甲基纤维素或交联羧甲基纤维素钠、树胶诸如瓜尔胶或黄原胶,以及泡腾剂诸如碳酸氢钠或柠檬酸。

[0114] 本公开的修饰释放的药物组合物可以用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病。

[0115] 本公开提供了用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的本公开的修饰释放的药物组合物。

[0116] 由酸泵拮抗活性介导的疾病可以是但不限于胃肠道疾病、胃食管疾病、胃食管反流病(GERD)、消化性溃疡、胃溃疡、十二指肠溃疡、NSAID诱导的溃疡、胃炎、幽门螺杆菌感染性疾病、消化不良、功能性消化不良、佐林格-埃利森综合征、非糜烂性反流病(NERD)、内脏相关疼痛、胃灼热、恶心、食管炎、吞咽困难、流口水、气道障碍或哮喘,优选胃食管反流病(GERD)。

[0117] “胃食管反流病(GERD)”是指胃内容物反流至食管而引起日常生活不适的症状或引起并发症的病症。胃食管反流病(GERD)可以分为糜烂性食管炎(EE)和非糜烂性反流病

(NERD)。

[0118] 在本说明书中，“预防”包括预防、延缓或抑制疾病的发展，并且“治疗”包括减轻疾病症状，或预防疾病恶化，或延缓或抑制疾病。

[0119] 本公开的修饰释放的药物组合物可以调节活性成分特戈拉赞的释放，由此使特戈拉赞在血液中维持高浓度直至服用后的一定时间。因此，修饰释放的药物组合物可以对以上疾病长期表现出优异的治疗效果，并且可以显著改善患者的用药依从性。另外，药物组合物在配制时可以表现出优异的储存稳定性，并且甚至在pH高于胃液环境的环境中也显示出优异的溶出度，因此，在肠液环境（例如，十二指肠环境）中表现出优异的溶出度。另外，药物组合物可以通过溶出度调节实现治疗上优异的特戈拉赞血液浓度，而不会降低特戈拉赞的溶出速率，即使当特戈拉赞以延迟方式释放时，并且所述组合物即使在肠液环境中也可以实现优异的特戈拉赞持续释放。

[0120] 本公开提供了本公开的修饰释放的药物组合物用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的用途。

[0121] 本公开提供了本公开的修饰释放的药物组合物在制备用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的药物方面的用途。

[0122] 本公开提供了一种用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本公开的修饰释放的药物组合物。

[0123] 在本公开中，术语“受试者”是指哺乳动物，包括但不限于，人、豚鼠、猴、牛、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、小鼠或兔。具体地，受试者可以是人类。

[0124] 除非有矛盾，否则上述用途和预防或治疗方法中的修饰释放的药物组合物与如上所述相同。

[0125] 本公开的修饰释放的药物组合物可以与用于立即释放活性成分的药物组合物组合使用。

[0126] 在本公开中，如本文所用的术语“有效量”是指足以以适用于医学治疗的合理效益/风险比治疗疾病的量，并且有效量的水平可以由多种因素决定，包括疾病的类型、疾病的严重程度、药物活性、药物敏感性、施用时间、施用途径和排泄速率、治疗持续时间和同时使用的药物，以及医学领域熟知的其他因素。考虑到所有的因素，重要的是施用可以以最小量获得最大效果同时不引起副作用的量，并且这样的量可以由本领域普通技术人员确定。

[0127] 制剂

[0128] 本公开提供了一种制剂，其包含：

[0129] 修饰释放的第一药物组合物，其含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物；和

[0130] 第二药物组合物，其含有作为活性成分的特戈拉赞、其光学异构体、其药学上可接受的盐、其水合物或溶剂化物、或其混合物，并立即释放活性成分。

[0131] 根据本公开，可以实现特戈拉赞从制剂中的立即释放和修饰释放，可以获得快速的药物作用，并且同时，特戈拉赞可以在血液中维持高浓度，直至服用制剂后的一定时间。因此，本公开的制剂可以具有优异的治疗效果，并且可以显著改善患者的用药依从性。本公开的制剂可以呈这样的形式，使得服用所述制剂后活性成分在短时间内释放，然后在一段时间后发生活性成分的额外释放。在这种情况下，服用所述制剂后，特戈拉赞的血液浓度可

能立即升高,并且然后在一段时间后(或在特定位置或特定条件下),特戈拉赞的血液浓度可能再次升高。例如,在施用药物后,特戈拉赞可以在胃液环境中立即快速释放,使得血液中的特戈拉赞浓度可以快速增加,并且在一段时间后,血液中的特戈拉赞浓度可以再次增加,同时特戈拉赞在肠液环境(诸如十二指肠)中,例如在pH5或更高时从制剂中溶出。也就是说,当在施用制剂后,以连续或脉冲的方式从制剂中溶出特戈拉赞时,特戈拉赞的血液浓度可以以连续或脉冲的方式增加超过两倍。可替代地,本公开的制剂可以被构造成使得活性成分在施用后的短时间内释放,并且然后活性成分以持续的方式释放一段时间。在这种情况下,在服用所述制剂后,特戈拉赞的血液浓度可能立即增加,并且特戈拉赞的释放可能持续,使得特戈拉赞的血液浓度也可能维持或增加。可替代地,本公开的制剂可以呈这样的形式,使得活性成分在施用后的短时间内释放,并且在一段时间后(或在特定位置或在特定条件下),开始发生活性成分的额外释放,并且然后所述释放持续一段时间。在这种情况下,在服用所述制剂后,特戈拉赞的血液浓度可以立即增加,并且在一段时间后,特戈拉赞的血液浓度可以再次增加,并且然后特戈拉赞的释放可以持续,使得特戈拉赞的血液浓度可以维持或增加。例如,在药物施用后,特戈拉赞的浓度可以在胃液环境中立即快速释放,使得血液中的特戈拉赞浓度快速增加,并且在一段时间后,血液中的特戈拉赞浓度可以再次增加,同时特戈拉赞在肠液环境(诸如十二指肠)中,例如在pH 5或更高时从制剂中溶出,并且然后特戈拉赞可以从制剂中持续溶出一定时间,使得特戈拉赞的血液浓度可以维持或增加。因此,本公开的制剂的施用可以表现出持续的药理作用,甚至在制剂中的特戈拉赞剂量较低时也具有快速的药物作用。

[0132] 在含有本公开的修饰释放的第一药物组合物的制剂中,除非有矛盾,否则以上在前述“修饰释放的药物组合物”部分中描述的内容可以同样适用。因此,除非有矛盾,否则“修饰释放的药物组合物”的上述结构、上述惰性颗粒、核心、释放修饰剂、含释放修饰剂层、持续释放剂、含持续释放剂的层、肠溶剂、含肠溶剂层、丸粒、片剂、细粒、胶囊、药学上可接受的添加剂、组合物中包含的组分以及组分的含量比同样可以应用于修饰释放的第一药物组合物。

[0133] 在本公开的实例中,可以适当配制从中立即释放活性成分的第二药物组合物,使得活性成分可以立即释放。在一个实例中,第二药物组合物可以包括惰性颗粒和位于惰性颗粒上的活性成分层,所述活性成分层含有活性成分。在这种情况下,可以在惰性颗粒和活性成分层之间包括不含活性成分但仅含有药学上可接受的添加剂的附加层,但不限于此,并且可以不包括附加层。在包括附加层的情况下,附加层可以用于促进后续层的形成。附加层可以位于惰性颗粒和活性成分层之间和/或活性成分层上。包括惰性颗粒和活性成分层的第二药物组合物可以是丸粒。在另一个实例中,第二药物组合物可以由含有药学上可接受的添加剂和活性成分的混合物制备的颗粒。例如,第二药物组合物可以由含有活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物形成的细粒。可替代地,第二药物组合物可以是药学上可接受的添加剂和活性成分的混合物,其中所述混合物可以呈粉末形式。在又一个实例中,第二药物组合物也可以是由丸粒、细粒、粉末、或其混合物制备的片剂。其中,除非有矛盾,否则惰性颗粒、细粒、丸粒、粉末、片剂、附加层、附加层的功能、药学上可接受的添加剂的组分和含量如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0134] 在本公开的实例中,第一药物组合物和第二药物组合物可以彼此分离,并作为独

立颗粒存在。

[0135] 在本公开的实例中,第一药物组合物和第二药物组合物可以各自独立地是粉末、丸粒、细粒或片剂。

[0136] 在本公开的实例中,第一药物组合物可以是丸粒、细粒或片剂,其中所述丸粒、细粒或片剂如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0137] 在本公开的实例中,第二药物组合物可以是粉末、丸粒、细粒或片剂。在一个实例中,第二药物组合物可以是粉末,并且在这种情况下,第二药物组合物可以是活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物。在另一个实例中,第二药物组合物可以是丸粒。在这种情况下,丸粒可以包括惰性颗粒和位于惰性颗粒上的包衣层,所述包衣层含有活性成分。丸粒可以进一步包括附加层,所述附加层仅含有药学上可接受的添加剂而不含活性成分,其中附加层可以位于惰性颗粒和活性成分层之间和/或活性成分层上。其中,除非有矛盾,否则惰性颗粒、活性成分、含有活性成分的层和不含活性成分但仅含有药学上可接受的添加剂的附加层如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0138] 在另一个实例中,第二药物组合物可以是细粒,并且细粒可以包括惰性颗粒和在惰性颗粒上含有活性成分的包衣层。另外,细粒可以由含有活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒)。其中,除非有矛盾,否则惰性颗粒、活性成分、药学上可接受的添加剂等如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0139] 在另一个实例中,第二药物组合物可以是片剂,并且片剂可以包括惰性颗粒和位于惰性颗粒上的活性成分层。其中,惰性颗粒可以通过将含有药学上可接受的添加剂的细粒或丸粒压片而形成的核心片剂。可替代地,片剂可以通过将含有活性成分的细粒压片来形成,其中细粒可以由含有活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒)。在这种情况下,可以在惰性颗粒和含活性成分的层之间和/或含活性成分的层上包括仅由药学上可接受的添加剂组成的不含活性成分的附加层。其中,除非有矛盾,否则惰性颗粒、活性成分、含活性成分的层、不含活性成分的附加层等如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0140] 在本公开的实例中,制剂可以被配制成口服剂型。

[0141] 在第一药物组合物和第二药物组合物彼此分离并作为独立颗粒存在的情况下,第一药物组合物和第二药物组合物可以被配制成单一单位剂型或各自的单位剂型。

[0142] 在第一药物组合物和第二药物组合物被配制成各自的单位剂型的情况下,第一药物组合物的单位剂型和第二药物组合物的单位剂型可以同时施用。第一药物组合物的单位剂型可以是粉末、丸粒、细粒或片剂,或者可以是填充有丸粒、细粒或片剂的胶囊,并且第二药物组合物的单位剂型可以是粉末、丸粒、细粒或片剂,可以是填充有粉末、丸粒、细粒或片剂的胶囊,并且第一药物组合物的单位剂型和第二药物组合物的单位剂型可以彼此独立。其中,除非有矛盾,否则粉末、丸粒、细粒、片剂和胶囊可以与如上所述相同。

[0143] 第一药物组合物和第二药物组合物可以被配制成单一单位剂型。

[0144] 在本公开的实例中,制剂可以被配制成胶囊。

[0145] 在本公开的实例中,在第一药物组合物和第二药物组合物呈独立颗粒形式的情况下,制剂可以是填充有第一药物组合物和第二药物组合物的胶囊。在这种情况下,第一药物组合物和第二药物组合物可以各自独立地是粉末、丸粒、细粒或片剂,并且可以呈相同形式

或不同形式。其中,粉末、丸粒、细粒或片剂如上所述。例如,制剂可以是胶囊,其填充有呈丸粒形式的修饰释放的第一药物组合物和呈丸粒形式且活性成分从其立即释放的第二药物组合物。可替代地,制剂可以是胶囊,其填充有呈丸粒形式的修饰释放的第一药物组合物和呈片剂或细粒形式且活性成分从其立即释放的第二药物组合物。其中,为丸粒、细粒或片剂的第一药物组合物如上关于“修饰释放的药物组合物”所述,并且为粉末、丸粒、细粒或片剂的第二药物组合物如上所述。

[0146] 在本公开的实例中,在制剂是胶囊的情况下,第一药物组合物可以是丸粒,并且第二药物组合物可以是粉末、细粒或片剂。

[0147] 在一个实施方式中,为丸粒的第一药物组合物可以包括:惰性颗粒;形成于惰性颗粒上的含有活性成分的活性成分层;和形成于活性成分层上的含有释放修饰剂的释放修饰剂(含)层。释放修饰剂可以是选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。

[0148] 在另一个实施方式中,为丸粒的第一药物组合物可以包括:形成于惰性颗粒上的含有活性成分和第一释放修饰剂的活性成分层;和形成于活性成分层上的含有第二释放修饰剂的第二释放修饰剂(含)层。第一和第二释放修饰剂可以各自独立地是选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。例如,第一释放修饰剂可以是持续释放剂,并且第二释放修饰剂可以是肠溶剂。

[0149] 在又一个实施方式中,为丸粒的第一药物组合物可以包括:形成于惰性颗粒上的含有活性成分和第一释放修饰剂的活性成分层;形成于活性成分层上的含有第二释放修饰剂的第二释放修饰剂(含)层;和形成于第二释放修饰剂(含)层上的含有第三释放修饰剂的第三释放修饰剂(含)层。第一、第二和第三释放修饰剂可以各自独立地是选自由持续释放剂和肠溶剂组成的组中的至少一种。例如,第一释放修饰剂和第二释放修饰剂可以是持续释放剂,并且第三释放修饰剂可以是肠溶剂,第一释放修饰剂和第二释放修饰剂可以彼此相同或不同。

[0150] 在一个实施方式中,为粉末的第二药物组合物可以是粉末状混合物,其是活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物。在这种情况下,粉末状混合物可以与细粒区分开来。在另一个实施方式中,为细粒的第二药物组合物可以是由含有活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物通过制粒工艺制备的细粒。

[0151] 其中,丸粒、惰性颗粒、释放修饰剂、持续释放剂、肠溶剂、细粒、粉末和药学上可接受的添加剂如上所述。

[0152] 在本公开的实例中,制剂可以被配制成片剂。

[0153] 在本公开的实例中,在第一药物组合物和第二药物组合物呈独立颗粒形式的情况下,制剂可以是包含第一药物组合物和第二药物组合物的片剂。在一个实施方式中,片剂可以是多层片剂,其包括含有第一药物组合物的第一层和含有第二药物组合物的第二层,其中第一层可以以修饰方式(例如,延迟方式、持续方式或二者)释放活性成分,并且第二层可以立即释放活性成分。在此,片剂可以通过将呈细粒或丸粒形式的第一药物组合物和呈粉末、细粒或丸粒形式的第二药物组合物压片来制备。在另一个实施方式中,片剂可以是呈片剂中含片剂形式的多层片剂,其包括第一层和第二层,所述第一层是包含第一药物组合物的核心片剂,并且所述第二层包围第一层并包含第二药物组合物。在这种情况下,片剂可以通过以下来制备:将呈细粒或丸粒形式的第一药物组合物压片以制备核心片剂,并将核心

片剂和呈粉末、细粒或丸粒形式的第二药物组合物压片。其中,为丸粒或细粒的第一药物组合物如上关于“修饰释放的药物组合物”所述,并且为粉末、丸粒或细粒的第二药物组合物如上所述。

[0154] 在为丸粒或细粒的第一药物组合物含有肠溶剂的情况下,为由丸粒或细粒制备的片剂的本公开制剂可以以延迟方式从第一层中释放活性成分。在为丸粒或细粒的第一药物组合物含有持续释放剂的情况下,为由丸粒或细粒制备的片剂的本公开制剂可以以持续方式从第一层中释放活性成分。在为丸粒或细粒的第一药物组合物含有肠溶剂和持续释放剂的情况下,为由丸粒或细粒制备的片剂的本公开制剂可以以延迟方式和持续方式从第一层中释放活性成分。

[0155] 在本公开的实例中,第一药物组合物和第二药物组合物可以一起存在于单个颗粒中。

[0156] 在本公开的实例中,第一药物组合物如上关于“修饰释放的药物组合物”所述,并且第二药物组合物可以位于第一药物组合物上。

[0157] 在本公开的实例中,第一药物组合物包括含有活性成分的核心,并且包括在核心上的释放修饰剂和/或包括位于核心上的含有释放修饰剂的释放修饰剂层,其中第二药物组合物可以位于核心上或形成于核心上的释放修饰剂层上。在这种情况下,包含第一药物组合物和第二药物组合物的制剂可以进一步包括仅由药学上可接受的添加剂组成而不含活性成分的附加层。附加层的功能和其中包含的物质如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0158] 当施用上述制剂时,制剂外部的第二药物组合物中的活性成分可以在胃液环境中溶出,并且释放修饰剂从第一药物组合物中溶解,活性成分可以在范围从胃液环境到肠环境的区域中溶出,或者活性成分可以在不是胃液环境的肠环境(例如,十二指肠等)中溶出,或者可以在不是胃液环境的肠环境中溶出,并且可以在一定时间内以持续的方式溶出。

[0159] 在本公开的实例中,在第一药物组合物和第二药物组合物一起存在于单个颗粒中的情况下,颗粒可以是细粒、丸粒或片剂。

[0160] 在本公开的实例中,在颗粒是丸粒的情况下,丸粒可以包括:包含惰性颗粒和形成于惰性层上的包衣层的核心,所述包衣层含有活性成分和持续释放剂;在核心上的含肠溶剂层;和位于含肠溶剂层上的含有活性成分的活性成分层。在这种情况下,不含活性成分的附加层可以包括在惰性颗粒、包含活性成分的包衣层、核心和含肠溶剂层之间。在附加层包括在核心和含肠溶剂层之间的情况下,附加层可以是包含持续释放剂的含持续释放剂的层。其中,除非有矛盾,否则惰性颗粒、活性成分、含有活性成分的包衣层、持续释放剂、肠溶剂、含肠溶剂层、含持续释放剂的层和不含活性成分的附加层如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0161] 在本公开的实例中,在颗粒是细粒的情况下,细粒可以包括:包含惰性颗粒和形成于惰性颗粒上的包衣层的核心,所述包衣层含有活性成分和持续释放剂;在核心上的含肠溶剂层;和位于含肠溶剂层上的含有活性成分的活性成分层。可替代地,细粒可以包括:核心,其是由含有活性成分、持续释放剂和药学上可接受的添加剂的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒);位于核心上的含肠溶剂层;和位于含肠溶剂层上的含有活性成分的活性成分层。可替代地,细粒可以包括:由含有活性成分、药学上可接受的添加剂、持续释放剂和肠溶

剂中的至少一种的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒);和位于细粒上的含有活性成分的活性成分层。在这种情况下,不含活性成分的附加层可以包括在惰性颗粒、含有活性成分的分层、核心和含有肠溶剂的分层之间。在附加层包括在核心和含肠溶剂层之间的情况下,附加层可以是含有持续释放剂的含持续释放剂的分层。其中,除非有矛盾,否则惰性颗粒、活性成分、含有活性成分的分层、持续释放剂、肠溶剂、含肠溶剂层、含持续释放剂的分层和不含活性成分的附加层如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0162] 在本公开的实例中,在颗粒是片剂的情况下,片剂可以包括:包含惰性颗粒的核心;形成于惰性颗粒上的活性成分层,其含有活性成分和持续释放剂;位于核心上的含肠溶剂层;和位于含有活性成分的含肠溶剂层上的活性成分层。在这种情况下,惰性颗粒可以通过将含有药学上可接受的添加剂的细粒或丸粒压片而形成的核心片剂。可替代地,片剂可以包括:通过将含有活性成分和持续释放剂的细粒压片而形成的核心片剂;位于核心片剂上的含肠溶剂层;和位于含肠溶剂层上的含有活性成分的活性成分层。在这种情况下,细粒可以由活性成分和药学上可接受的添加剂的混合物制备的细粒(湿细粒或干细粒)。可替代地,片剂可以包括:通过将由含有活性成分、药学上可接受的添加剂和肠溶剂的混合物形成的细粒(湿细粒或干细粒)压片而形成的核心片剂;和位于核心片剂上的含有活性成分的活性成分层。在此,可以在惰性颗粒、含有活性成分的分层、核心和含有肠溶剂的分层之间,进一步包括由药学上可接受的添加剂组成而不含活性成分的附加层。在附加层包括在核心(核心片剂)和含肠溶剂层之间的情况下,附加层可以是含有持续释放剂的含持续释放剂的分层。在此,除非有矛盾,否则惰性颗粒、活性成分、含有活性成分的分层、持续释放剂、肠溶剂、含肠溶剂层、含持续释放剂的分层和不含活性成分的附加层如上关于“修饰释放的药物组合物”所述。

[0163] 在本公开中,制剂可以是胶囊。在这种情况下,胶囊可以填充有粉末、片剂、细粒、丸粒、或其混合物,其中粉末、片剂、细粒和丸粒如上所述。例如,胶囊可以填充有粉末、丸粒、片剂或细粒中的每一种,或者填充有选自粉末、片剂、丸粒和细粒的两种或三种或更多种的混合物,或者可以填充有粉末、丸粒、片剂和细粒的混合物。

[0164] 根据本公开的实例,胶囊可以填充有丸粒。例如,胶囊可以是填充有丸粒的胶囊,所述丸粒包括:包含惰性颗粒和形成于惰性颗粒上的包衣层的核心,所述包衣层含有活性成分和持续释放剂;在核心上的含肠溶剂层;和位于含肠溶剂的试剂上的含有活性成分的分层。

[0165] 在本公开中,制剂可以是片剂。片剂可以通过将粉末、细粒、丸粒、或其混合物压片来制备,其中除非有矛盾,否则粉末、丸粒或细粒如上所述。例如,片剂可以是多层片剂,其包括:包含惰性颗粒和形成于惰性颗粒上的包衣层的核心,所述包衣层含有活性成分和持续释放剂;在核心上的含肠溶剂层;和位于含肠溶剂层上的含有活性成分的活性成分层。在这种情况下,惰性颗粒可以通过将含有药学上可接受的添加剂的细粒压片而形成的核心片剂。可替代地,片剂可以包括:通过将含有活性成分和持续释放剂的细粒压片而形成的核心片剂;位于核心片剂上的含肠溶剂层;和位于含肠溶剂层上的含有活性成分的活性成分层。在这种情况下,细粒可以由活性成分、持续释放剂和药学上可接受的添加剂的混合物制备的细粒(湿细粒或干细粒)。可替代地,片剂可以通过将细粒(湿细粒或干细粒)压片而形成的片剂,所述细粒由含有活性成分、药学上可接受的添加剂和肠溶剂的混合物形成。

[0166] 在本公开的实例中,包含在第一药物组合物和第二药物组合物中的活性成分之间的重量比可以是约5:1至1:5(以特戈拉赞(游离碱形式)计)(w:w),特别是约3:1至1:3(w:w)。在本公开的实例中,第一药物组合物中的特戈拉赞和第二药物组合物中的特戈拉赞之间的重量比可以是2:1至1:2。在本公开的实例中,第一药物组合物中的特戈拉赞和第二药物组合物中的特戈拉赞之间的重量比可以是2:1至1:1。

[0167] 在本公开的实例中,制剂可以含有每单位剂型10mg至200mg,特别是15mg至150mg的量的特戈拉赞(游离碱形式)作为活性成分。例如,制剂中的修饰释放的第一药物组合物可以含有每单位剂型约5mg至100mg的量的特戈拉赞(游离碱形式)作为活性成分,并且立即释放活性成分的第二药物组合物可以含有每单位剂型约5mg至100mg的量的特戈拉赞(游离碱形式)作为活性成分。

[0168] 在本公开的制剂中,第一药物组合物和第二药物组合物可以以适当的比例范围包含在制剂中。根据本公开的一个实施方式,包含在制剂中的第一药物组合物与第二药物组合物的重量比可以是约10:1至1:10,优选约7:1至1:7,更优选约5:1至1:5。在本公开的实例中,第一药物组合物与第二药物组合物的重量比可以是3:1至1:3,或2:1至1:2。

[0169] 在本公开中,制剂可以进一步包含药学上可接受的添加剂。药学上可接受的添加剂可以包含在第一药物组合物、或第二药物组合物、或第一和第二药物组合物中,并且可以包含在第一药物组合物和第二药物组合物外部。添加剂的示例可以包括但不限于粘合剂、抗粘结剂、增塑剂、表面活性剂、稳定剂、崩解剂和赋形剂。添加剂中的一种或多种可以包含在活性成分层中,并且其含量和类型可以由本领域技术人员在不影响活性成分的稳定性或效果的范围内适当选择。包含在第一药物组合物中的添加剂和包含在第二药物组合物中的添加剂可以彼此相同或不同。粘合剂可以是但不限于例如,聚乙烯醇、乙基纤维素、聚乙二醇-聚乙烯醇共聚物、羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素)、微晶纤维素、甘露醇、蔗糖、乳糖、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉、天然胶、合成胶、聚乙烯吡咯烷酮共聚物、聚维酮、明胶、淀粉或高分散性二氧化硅。抗粘结剂可以是但不限于例如,轻质无水硅酸、水合二氧化硅、滑石或硬脂酸。增塑剂可以是但不限于例如,乙酰柠檬酸三乙酯、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、聚乙二醇或三醋精。然而,亲水性和高反应性增塑剂诸如聚乙二醇可能影响长期稳定性,因此取决于目的可能不添加。表面活性剂可以是例如,十二烷基硫酸钠、聚乙烯、乙二醇、泊洛沙姆或聚山梨醇酯(聚山梨醇酯20、40、60或80),但不限于此。稳定剂可以是例如,碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、氧化镁、氢氧化镁、硅酸铝镁、硅酸镁、铝酸镁、合成水滑石或氢氧化铝镁,但不限于此。崩解剂的示例包括但不限于羧甲淀粉钠、玉米淀粉、马铃薯淀粉、预胶化淀粉、藻胶诸如海藻酸钠或海藻酸、纤维素诸如微晶纤维素、羟丙基纤维素或羧甲基纤维素、交联纤维素诸如羧甲基纤维素或交联羧甲基纤维素钠、树胶诸如瓜尔胶或黄原胶,以及泡腾剂诸如碳酸氢钠或柠檬酸。

[0170] 在本公开中,包含第一药物组合物和第二药物组合物的制剂可以用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病。

[0171] 本公开提供了本公开的制剂,其包含用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的第一药物组合物和第二药物组合物。

[0172] 根据本公开的包含第一药物组合物和第二药物组合物的制剂可以有效地用于治

疗由酸泵拮抗活性介导的疾病,包括但不限于胃肠道疾病、胃食管疾病、胃食管反流病(GERD)、消化性溃疡、胃溃疡、十二指肠溃疡、NSAID诱导的溃疡、胃炎、幽门螺杆菌感染性疾病、消化不良、功能性消化不良、佐林格-埃利森综合征、非糜烂性反流病(NERD)、内脏相关疼痛、胃灼热、恶心、食管炎、吞咽困难、流口水、气道障碍或哮喘。

[0173] 由于根据本公开的包含第一药物组合物和第二药物组合物的制剂包括立即释放部分和修饰释放部分,因此其可以快速表现出药物作用,并且同时,使得特戈拉赞能够在血液中维持高浓度直至服用制剂后的一定时间。因此,制剂可以对上述疾病表现出优异的治疗效果,并且可以显著改善患者的用药依从性。另外,即使在低剂量下,制剂也可以对由酸泵拮抗活性介导的疾病表现出足够的治疗效果,使得可以减少其副作用并可以使其治疗效果最大化。

[0174] 本公开提供了本公开的制剂用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的用途。

[0175] 本公开提供了本公开的制剂在制备用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的药物方面的用途。

[0176] 本公开提供了一种用于预防或治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本公开的制剂。

[0177] 除非有矛盾,否则本公开的制剂的用途和使用所述制剂的预防或治疗方法如上所述。

[0178] 有益效果

[0179] 如上所述,本公开的药物组合物可以通过改变活性成分的释放而长时间延长治疗效果,由此改善患者的用药依从性。因此,所述组合物可以有效地用于需要长期服用药物的疾病,或者在患者不能服用药物时需要将药物的血液浓度维持在一定水平或更高水平的疾病。

[0180] 另外,由于本公开的药物组合物可以含有有机酸,因此它可以增加特戈拉赞在肠道中的溶解度,从而最大化治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病的效果,并表现出足够的稳定性。

[0181] 另外,由于本公开的制剂在单一剂型中包含修饰释放的药物组合物和立即释放药物组合物,因此它可以长时间稳定地维持治疗有效量的活性成分的血液浓度,并且因此可以有效地用于治疗由酸泵拮抗活性介导的疾病。

[0182] 另外,由于本公开的制剂在单一剂型中包含修饰释放的药物组合物和立即释放药物组合物,因此可以缩短其生产的工艺时间并且可以提高工艺效率。

## 附图说明

[0183] 图1示出了根据本公开的片剂的示意图。

[0184] 图2示出了口服施用本公开的修饰释放制剂和可商购获得的K-CAB<sup>®</sup>片剂和立即释放制剂后,比格犬体内的特戈拉赞血浆浓度的变化。

[0185] 图3示出了口服施用含有作为惰性颗粒的糖基蔗糖的制剂和根据本公开的含有有机酸的制剂后,小型猪体内的特戈拉赞血浆浓度的变化。

[0186] 图4示出了口服施用含有作为惰性颗粒的糖基蔗糖的制剂和根据本公开的含有有机酸的制剂后,猴子体内的特戈拉赞血液浓度的变化。

### 具体实施方式

[0187] 在下文中,将参考实施例更详细地描述本公开。然而,这些实施例用于说明本公开,并且这些实施例不限制本公开的范围。

[0188] 制备实施例

[0189] 为了确定能够进行特戈拉赞包衣的合适包衣溶液组合物,使用活性成分和各种类型的药物添加剂(粘合剂、表面活性剂、抗粘结剂、增塑剂等)和溶剂制备包衣溶液。

[0190] [表1]

[0191]

	包衣溶液 1	包衣溶液 2	包衣溶液 3	包衣溶液 4	包衣溶液 5	包衣溶液 6	包衣溶液 7
药物成分	批次重量 (g)						
特戈拉赞	4.81	4.81	4.81	4.81	4.81	4.81	4.81
羟丙基纤维素	0.96	0.96	0.96	-	-	-	-
聚维酮	-	-	-	0.96	0.96	0.96	-
羟丙甲纤维素	-	-	-	-	-	-	0.96
聚乙二醇	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23
滑石	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
聚山梨醇酯 80	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48	0.48
纯化水	适量	-	-	适量	-	-	-
异丙醇	-	适量	-	-	适量	-	-
无水乙醇	-	-	适量	-	-	适量	-
包衣溶液外观	悬浮的	部分溶解和悬浮的	溶解的	悬浮的	部分溶解和悬浮的	溶解的	悬浮的

[0192] 证实了以上制备的包衣溶液是悬浮的,或部分溶解和悬浮的,或溶解的,这取决于所使用的药学上可用的溶剂。将每种制备的包衣溶液薄薄地涂布到150-mm皮氏培养皿中并干燥,并且然后蒸发溶剂。在这种状态下,观察每个涂层,并且结果证实,在呈悬浮形式的包衣溶液的情况下,在活性成分颗粒包含在粘合剂的基质结构中的状态下形成层,并且在呈溶解形式的包衣溶液的情况下,形成半透明或透明层。

[0193] 实施例1至3

[0194] 在用含有特戈拉赞的活性成分层包衣之前,用下表2所示的每种组合物(羟丙甲纤维素、聚乙二醇和滑石)进行单独的惰性包衣(包衣层),以便增加活性成分层的稳定性,确保包衣层的有效形成并增加耐磨性。

[0195] [表2]

		实施例 1	实施例 2	实施例 3
药物成分		批次重量 (g)		
Suglet		2000.0	2000.0	2000.0
羟丙甲纤维素		40.0	40.0	40.0
聚乙二醇		8.0	8.0	-
滑石		32.0	32.0	40.0
溶剂	纯化水	920.0 作为混合物	920	920
	无水乙醇		-	-

[0196] 具体地,将基于蔗糖的球形丸粒(产品名称:Suglet,卡乐康公司(Colorcon))用作惰性颗粒,并使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1,底部喷涂,德国格拉特)进行包衣。流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $60 \pm 10^\circ\text{C}$ ,排气阀瓣压力为 $0.6 \pm 0.2$ 巴,并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.6$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中,根据装入的丸粒量,在观察流化的同时,适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0198] 在完成包衣溶液喷涂后,在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟,同时通过供应 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的粘合剂,干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作,并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0199] 实施例4至6

[0200] 为了包衣含有特戈拉赞的活性成分层,使用药学上可接受的添加剂和溶剂制备具有下表3所示组成的包衣溶液。然后,使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1,底部喷涂,德国格拉特),用活性成分层包衣一定量或全部量的含有实施例1或3的加工产物的外表面。此时,进行包衣,使得单个颗粒包含25至200mg。

[0201] [表3]

[0202]

		实施例 4	实施例 5	实施例 6
药物成分		批次重量 (g)		
		实施例 1	实施例 2	实施例 3
特戈拉赞		250	528.85	480.77
聚维酮		50	105.77	96.15
聚乙二醇		12	-	-
滑石		9	21.15	72.12
聚山梨醇酯 80		25	21.15	19.23
溶剂	纯化水	-	1992	2527
	无水乙醇	3114	408	517

[0203] 用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $65 \pm 10^\circ\text{C}$ ，排气阀瓣压力为 $0.7 \pm 0.3$ 巴，并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.7$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中，根据装入的丸粒量，在观察流化的同时，适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0204] 在完成包衣溶液喷涂后，在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟，同时通过供应 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的药物粘合剂，干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作，并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0205] 实施例7至9

[0206] 为了增加含有特戈拉赞的活性成分层的稳定性、确保包衣层的有效形成并增加耐磨性，制备具有下表4所示组成的包衣溶液，并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1, 底部喷涂, 德国格拉特(Glatt, Germany))在一定量或全部量的含有实施例4至6中每一种的加工产物的外表面上进行惰性包衣(包衣层)。

[0207] [表4]

		实施例 7	实施例 8	实施例 9	
药物成分		批次重量 (g)			
		实施例 4	实施例 5	实施例 6	
[0208]	羟丙甲纤维素 3cps	31.96	61.35	-	
	羟丙甲纤维素 6cps	-	-	53.79	
	聚乙二醇	7.39			
	滑石	10.16	25.54	21.5	
	溶剂	纯化水	569.0 作为混合物	988.0	1180
		无水乙醇		-	-

[0209] 用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $60 \pm 10^{\circ}\text{C}$ ，排气阀瓣压力为 $0.6 \pm 0.2$ 巴，并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.6$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中，根据装入的丸粒量，在观察流化的同时，适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0210] 在完成包衣溶液喷涂后，在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟，同时通过供应 $75 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的药物粘合剂，干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作，并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0211] 实施例10至21

[0212] 为了使一定量或全部量的含有实施例7或8的加工产物具有延迟修饰释放(修饰释放)形式，使用药学上可接受的添加剂和溶剂制备具有下表5和6所示组成的包衣溶液，并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1, 底部喷涂, 德国格拉特)制备延迟修饰释放丸粒。

[0213] [表5]

[0214]

		实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13	实施例 14	实施例 15
药物成分		批次重量 (g)					
		实施例 7	实施例 7	实施例 8	实施例 8	实施例 8	实施例 8
柠檬酸三乙酯		11.25	11.29	11.7	11.7	10.24	10.41
滑石		9.3	12.85	25.19	25.19	22.04	22.4
聚山梨醇酯 80		2.15	2.87	0.48	0.48	0.42	0.39
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共 聚物		45.02	72.03	90.01	-	-	79.99
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲 酯共聚物 (1:1)		36.02	18.01	-	90.01	-	-
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲 酯共聚物 (1:2)		9	-	-	-	78.76	-
溶剂	纯化水	779 作为 混合物	518 作为 混合物	852	115	100	757
	无水乙基			-	1032	903	-
	异丙醇	-	-	-	-	-	-
	丙酮	-	-	-	-	-	-

[0215] [表6]

[0216]

		实施例 16	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21
药物成分		批次重量 (g)					
		实施例 8	实施例 8	实施例 8	实施例 8	实施例 8	实施例 8
柠檬酸三乙酯		10.41	10.41	10.41	10.41	13.01	13.01
滑石		22.4	22.4	22.4	22.4	28	28

[0217]	聚山梨醇酯 80		0.39	0.39	0.39	0.39	0.48	0.48
	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物		-	-	79.99	15.98	62.5	33.3
	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:1)		79.99	-	-	64	-	-
	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物 (1:2)		-	79.99	-	-	37.53	66.7
	溶剂	纯化水	102	102	102	102	127	127
无水乙基		917	917	-	-	1146	1146	
异丙醇		-	-	611	611	-	-	
丙酮		-	-	306	306	-	-	

[0218] 当溶剂是纯化水时,用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $60\pm 10^{\circ}\text{C}$ ,排气阀瓣压力为 $40\pm 10$ 巴,并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5\pm 0.6$ 巴,并且当溶剂是纯化水、醇和丙酮的混合物时,用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $35\pm 10^{\circ}\text{C}$ ,排气阀瓣压力为 $0.6\pm 0.2$ 巴,并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5\pm 0.6$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中,根据装入的丸粒量,在观察流化的同时,适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0219] 在完成包衣溶液喷涂后,在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟,同时通过供应 $75\pm 1^{\circ}\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的药物粘合剂,干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作,并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0220] 实验例1.酸性条件下的溶出度评价

[0221] 对于溶出度评价,为了排除硬胶囊的崩解或破裂时间的影响,对未填充在胶囊中的丸粒进行称重,并根据美国药典(USP)装置1(篮式)进行实施例8至10的溶出度评价。

[0222] 溶出条件设定如下:pH 1.2(盐酸缓冲液); $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ;900ml介质;100rpm。使用高效液相色谱(HPLC;由安捷伦科技公司(Agilent Technologies)制造)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液。

[0223] [表7]

[0224]		5min	10min	15min	30min	45min	60min
	实施例7	101.8	101.7	101.7	100.9	99.79	99.24
	实施例8	86.8	94.2	94.5	94.3	93.4	92.4
	实施例9	98.1	98.4	98.5	98.6	98.6	98.4

[0225] 如在上表7中可以看出,可以证实,在未应用延迟修饰释放层的实施例7至9的情况下,特戈拉赞在酸性介质条件下在短时间内溶解,这表明本公开的丸粒可以用作立即释放

特戈拉赞的丸粒。

[0226] 实验例2.耐酸性的评价

[0227] 对于溶出度评价,为了排除硬胶囊的崩解时间的影响,对未填充在胶囊中的丸粒进行称重,并根据美国药典(USP)装置1(篮式)进行实施例10至21的溶出度评价,以评价其耐酸性。

[0228] 溶出条件设定如下:pH 1.2(盐酸缓冲液); $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ;900ml介质;100rpm。使用高效液相色谱(HPLC;由安捷伦科技公司制造)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液。

[0229] [表8]

	5min	10min	15min	30min	45min	60min	90min	120min
实施例 10	0	0	0	0	0	0	0	0
实施例 11	0	0	0	0	0	0	0	0
实施例 12	0	0	0	0	0	0	0	0
[0230] 实施例 13	0	0	0	0	0	0	2.1	4.7
实施例 14	0	0	0	0	0	0	0	0
实施例 15	0	0	0	0	0	0	0	0
实施例 16	0	0	0	0	0	0	0	1.2
实施例 17	0	0	0	0	0	0	0	0
实施例 18	0	0	0	0	0	0	0	0.4
[0231] 实施例 19	0	0	0	0	0	0	0.3	1.3
实施例 20	0	0	0	0	0	0	0	0
实施例 21	0	0	0	0	0	0	0	0

[0232] 如在上表8中可以看出,可以证实,与在酸性介质条件下由于不包括延迟修饰释放层而显示高溶出速率的实施例7至9不同,在包括延迟修饰释放层的实施例10至21的情况下,特戈拉赞在酸性介质条件下在2小时(120分钟)内未溶解,或者在90分钟后仅出现低的溶出速率,这表明确保了足够的耐酸性。

[0233] 实验例3.在弱碱性条件下的溶出度评价

[0234] 在完成实验例2中的耐酸性评价后,在弱碱性介质中进行包括修饰释放层的丸粒的溶出度评价。

[0235] 本实验例中的连续溶出度测试是一种常规技术人员或本领域技术人员和相关人员可以在实验室或体外评价延迟修饰释放制剂的方法。在此方法中,评价在酸性介质中一段特定时间内的溶出度,并且然后将样品转移到弱碱性介质中,或者使用碱化剂提高介质的pH。此方法用于质量控制和评价药物的体外行为的目的(工业指南,SUPAC-MR:修饰释放

固体口服剂型)。

[0236] 具体地,在完成耐酸性评价后,将含有丸粒的篮子(装置1)设定为以下溶出条件:预热的pH 6.8(磷酸盐缓冲液); $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ;900ml介质;100rpm。使用高效液相色谱(HPLC;由安捷伦科技公司制造)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液,并且结果在下表9中示出。

[0237] [表9]

[0238]

	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
实施例 10	0	0	3.3	11.4	18.0	23.8	33.0	41.0	51.7	60.9	69.0	75.5
实施例 12	1.9	27.6	45.5	64.0	72.8	76.8	79.9	82.7	85.2	86.5	86.8	89.1

[0239]

实施例 13	0	3.7	22.9	55.9	70.3	76.1	81.0	83.0	85.0	86.8	86.5	87.6
实施例 15	1.3	27.4	48.9	64.6	74.3	78.2	80.5	81.8	82.8	83.7	83.7	83.7
实施例 19	2.3	7.4	21.4	47.7	59.3	65.4	72.6	75.8	79.0	80.2	81.6	82.1
实施例 20	0	0	6.1	33.3	54.8	67.0	81.0	83.5	85.7	86.7	87.5	88.5
实施例 21	0	0	0	1.9	30.0	42.1	61.0	73.3	82.2	84.9	86.5	87.7

[0240] 实施例22和23

[0241] 为增加活性成分层的稳定性、确保包衣层的有效形成并增加耐磨性,用添加剂和溶剂制备具有下表10所示组成(羟丙甲纤维素3cps、羟丙甲纤维素6cps、滑石和溶剂)的包衣溶液,并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1,底部喷涂,德国格拉特),用每种包衣溶液包衣含有有机酸的惰性颗粒,以形成单独的隔离层。

[0242] [表10]

		实施例 22	实施例 23
药物成分		批次重量 (g)	
酒石酸		2000	2000
羟丙甲纤维素 3cps		40	-
羟丙甲纤维素 6cps		-	40
滑石		40	40
溶剂	纯化水	920	46
	无水乙醇	-	874

[0244] 用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $60 \pm 10^\circ\text{C}$ ，排气阀瓣压力为 $0.6 \pm 0.2$ 巴，并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.6$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中，根据装入的丸粒量，在观察流化的同时，适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0245] 在完成包衣溶液喷涂后，在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟，同时通过供应 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的药物粘合剂，干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作，并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0246] 实施例24至28

[0247] 为了用含有特戈拉赞的活性成分层包衣，用药物添加剂和溶剂制备具有下表11所示组成的包衣溶液，并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1，底部喷涂，德国格拉特)，用每种包衣溶液包衣一定量或全部量的包括实施例22或23的加工产物的外表面。

[0248] [表11]

		实施例 24	实施例 25	实施例 26	实施例 27	实施例 28
药物成分		批次重量 (g)				
		实施例 22	实施例 23	实施例 23	实施例 23	实施例 23
特戈拉赞		576.92	480.77	480.77	480.77	480.77
聚维酮		115.38	96.15	96.15	96.15	96.15
滑石		23.08	19.23	48.08	72.12	96.15
聚山梨醇酯 80		23.08	19.23	19.23	19.23	19.23
溶剂	纯化水	2173	2494	2436	2527	2628
	无水乙醇	445	511	499	518	536

[0250] 用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $60 \pm 10^\circ\text{C}$ ，排气阀瓣压力为 $0.7 \pm 0.3$ 巴，并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.7$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中，根据装入的丸粒量，在观察流化的同时，适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0251] 在完成包衣溶液喷涂后,在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟,同时通过供应 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的药物粘合剂,干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作,并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0252] 实施例29和30

[0253] 为了增加含有特戈拉赞的活性成分层的稳定性、确保包衣层的有效形成并增加耐磨性,制备具有下表12所示组成的包衣溶液,并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1,底部喷涂,德国格拉特)在一定量或全部量的含有实施例24至25的加工产物的外表面上进行惰性包衣(包衣层)。

[0254] [表12]

		实施例 29	实施例 30
药物成分		批次重量 (g)	
		实施例 24	实施例 25
[0255]	羟丙甲纤维素	66.92	66.92
	滑石	26.77	26.77
	溶剂		
	纯化水	54	1467
	无水乙醇	1024	-

[0256] 用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $60 \pm 10^\circ\text{C}$ ,排气阀瓣压力为 $0.6 \pm 0.2$ 巴,并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.6$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中,根据装入的丸粒量,在观察流化的同时,适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0257] 在完成包衣溶液喷涂后,在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟,同时通过供应 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的药物粘合剂,干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作,并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0258] 实施例31至38

[0259] 为了使一定量或全部量的含有实施例29或30的加工产物具有延迟修饰释放形式,用添加剂和溶剂制备具有下表13所示组成的包衣溶液,并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1,底部喷涂,德国格拉特)制备延迟修饰释放丸粒。

[0260] [表13]

		实施 例 31	实施 例 32	实施 例 33	实施 例 34	实施 例 35	实施 例 36	实施 例 37	实施 例 38
药物成分		批次重量 (g)							
		实施 例 29	实施 例 30	实施 例 30					
柠檬酸三乙酯		7.8	10.41	10.41	10.41	10.41	10.41	13.0	13.0
滑石		16.79	22.4	22.4	22.4	22.4	22.4	28	28
聚山梨醇酯 80		0.32	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.5	0.5
甲基丙烯酸-丙 烯酸乙酯共聚物		60.01	79.99	-	-	79.99	15.98	62.5	33.3
[0261]	甲基丙烯酸-甲 基丙烯酸甲酯共 聚物 (1:1)	-	-	79.99	-	-	64.0	-	-
	甲基丙烯酸-甲 基丙烯酸甲酯共 聚物 (1:2)	-	-	-	79.99	-	-	37.53	66.7
溶剂	纯化水	568	757	102	102	102	102	127	127
	无水乙 基	-	-	917	917	-	-	1146	1146
	异丙醇	-	-	-	-	611	611	-	-
	丙酮	-	-	-	-	306	306	-	-

[0262] 当溶剂是纯化水时,用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $60\pm 10^{\circ}\text{C}$ ,排气阀瓣压力为 $40\pm 10$ 巴,并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5\pm 0.6$ 巴,并且当溶剂是纯化水、醇和丙酮的混合物时,用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $35\pm 10^{\circ}\text{C}$ ,排气阀瓣压力为 $0.6\pm 0.2$ 巴,并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5\pm 0.6$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中,根据装入的丸粒量,在观察流化的同时,适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0263] 在完成包衣溶液喷涂后,在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟,同时通过供应 $75\pm 10^{\circ}\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的药物粘合剂,干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作,并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0264] 实验例4.耐酸性的评价

[0265] 对于溶出度评价,为了排除硬胶囊的崩解时间的影响,对未填充在胶囊中的丸粒进行称重,并根据美国药典(USP)装置1(篮式)进行实施例31、32、34、37和38的溶出度评价,以评价其在酸性条件下的耐酸性。

[0266] 溶出条件设定如下:pH 1.2(盐酸缓冲液); $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ;900ml介质;100rpm。使用高效液相色谱(HPLC;由安捷伦科技公司制造)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液。

[0267] [表14]

[0268]	5min	10min	15min	30min	45min	60min	90min	120min
实施例31	0	0	0	0	0	0	3.4	5.2
实施例32	0	0	0	0	0	0.6	4.3	7.4
实施例34	0	0	0	0	0	0	0.3	0.7
实施例37	0	0	0	0	0	0	0	0
实施例38	0	0	0	0	0	0	0	0

[0269] 如在上表14中可以看出,可以证实,在包括延迟修饰释放层的实施例31、32、34、37和38的情况下,特戈拉赞在酸性介质条件下在2小时(120分钟)内未溶解,或者在90分钟后仅出现低的溶出速率,这表明确保了足够的耐酸性。

[0270] 实验例5.在弱碱性条件下的溶出度评价

[0271] 在完成实验例4中的耐酸性评价后,在弱碱性介质中进行延迟修饰释放丸粒的溶出度评价。

[0272] 具体地,在完成耐酸性评价后,将含有丸粒的篮子(装置1)设定为以下溶出条件:预热的pH 6.8(磷酸盐缓冲液); $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ;900ml介质;100rpm。使用高效液相色谱(HPLC;由安捷伦科技公司制造)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液,并且结果在下表15中示出。

[0273] [表15]

[0274]	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
实施例 32	1.6	23.8	41.7	60.3	73.3	80.3	85.6	86.9	88.4	89.1	90.6	92.4
实施例 34	0	0	1.3	3.3	5.6	8.1	13.3	18.3	26.8	33.9	40.0	44.0
实施例 37	0	0	0	31.9	47.1	52.5	58.4	61.6	66.2	68.6	70.3	71.5
实施例 38	0	0	0	0	13.5	42.3	53.2	58.0	62.8	64.7	65.9	66.7

[0275] 实验例6.评价比格犬体内的药代动力学吸收效应

[0276] 在本公开中,关于在非临床模型中评价药代动力学特征的所有实验程序都是按照动物实验伦理委员会(IACUC,机构动物护理和使用委员会)的规定进行的,并且是在考虑人类等效剂量(HED)的情况下进行的。

[0277] 为了评价实施例12-14的丸粒(测试组)的体内药代动力学特征,将可商购获得的K-CAB<sup>®</sup>片剂(对照组1)和不含修饰释放层的实施例8(对照组2)设定为对照组。用测试组和对照组2中的每一个的丸粒填充硬胶囊,使得它们含有与K-CAB<sup>®</sup>片剂相同剂量的特戈拉赞,并且然后进行非临床测试。

[0278] 测试中使用的非临床模型动物是总共15只比格犬( $20\pm 2$ 月龄雄性,平均体重为 $13\pm 2\text{kg}$ ),分成由三只动物组成的各组。在施用前一天禁食至少12小时后,通过单剂量平行设

计在禁食条件下对动物口服施用每种测试药物。

[0279] 在施用前(0小时)和施用后0.25、0.5、0.75、1、2、3、4、6、8、12和24小时,使用一次性3ml注射器从头静脉采集血液。作为血液样品容器,使用含有抗凝血剂的4ml肝素钠管(BD生物科学公司(BD Biosciences),美国)。将采集的血液以3000rpm离心15分钟以分离血浆,并将血浆储存在低温(-70℃)冰箱中直至分析。

[0280] 作为分析仪器,使用液相色谱质谱仪(LC-MS),并在内部方法验证和电喷雾电离模式下进行分析。结果在表16和图2中示出。

[0281] [表16]

[0282]

PK	对照1	对照2	实施例12	实施例13	实施例14
$T_{max}$ (小时) <sup>1)</sup>	1.3±0.6	0.7±0.3	3.0±0.0	2.7±0.6	4.0±0.0
$T_{1/2}$ (小时) <sup>2)</sup>	3.5±0.2	3.1±0.5	3.5±0.5	7.6±5.7	4.0±0.9
$C_{max}$ (ng/mL) <sup>3)</sup>	1840±199	2400±495	1720±440	1130±336	428±141
$AUC_t$ (ng·h/mL) <sup>4)</sup>	9850±1200	9750±3300	10300±4290	7620±2540	3630±1910

[0283] 1)  $T_{max}$ : 达到 $C_{max}$ 所用的时间; 2)  $T_{1/2}$ : 药物浓度降低至原始浓度一半所用的时间; 3)  $C_{max}$ : 药物施用后药物的最大浓度; 4)  $AUC_t$ : 从施用时间到最后一次采样时间t的血浆浓度-时间曲线下面积

[0284] 如上表16和图2所示,可以证实,由于硬胶囊膜在体内崩解或溶解后表面积增加,对照组2显示出比对照组1更快的 $T_{max}$ 和更高的 $C_{max}$ 值,这表明其在施用后短时间内显示出高的体内暴露。另外,可以证实,由于用于修饰释放的肠溶剂的pH依赖性物理特性,实施例12至14显示出不同的体内吸收率,并且与对照组相比,包括延迟修饰释放层的实施例12至14显示出特戈拉赞血浆浓度的 $T_{max}$ 值延迟。

[0285] 实验例7. 根据惰性颗粒类型评价小型猪体内的药代动力学吸收效应

[0286] 为了根据惰性颗粒的类型评价体内药代动力学吸收效应,用实施例15、17、32和34中每一个的丸粒填充硬胶囊,使得它们可以含有相同剂量的特戈拉赞,并且然后进行非临床测试。

[0287] 选择与比格犬相比具有相对长的胃肠道(GI)的小型猪作为非临床模型,并使用单剂量平行设计方法进行比较评价。

[0288] 将分成由三只动物组成的各组的小型猪(8至11月龄雄性,平均体重为25.9±1.4kg)用于所述测试。在施用前一天禁食至少12小时后,通过单剂量平行设计方法在禁食条件下对动物口服施用每种测试药物。

[0289] 在施用后0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、12和24小时,使用一次性注射器从颈静脉采集约3ml血液。作为血液样品容器,使用肝素化管(5IU/mL)。将采集的血液以3000rpm离心5分钟以分离血浆,并将血浆储存在低温(-70℃)冰箱中直至分析。

[0290] 使用LC-MS/MS在内部方法验证和电喷雾电离模式下分析药物的血浆浓度,并且结果在下表17和图3中示出。

[0291] [表17]

[0292]	惰性丸粒	糖基蔗糖惰性颗粒		含有机酸的惰性颗粒	
	PK	实施例 15	实施例 17	实施例 32	实施例 34
	$T_{\max}$	3.7±1.2	4.3±1.5	4.7±1.5	4.7±1.5
	$C_{\max}$ (ng/mL)	158±75.6	108±105	160±43.5	115±34.4
	$AUG_t$ (ng.h/mL)	632±137	671±546	843±240	836±103

[0293] 如表17和图3所示,在实验中使用的两种类型的惰性颗粒中,含有特戈拉赞的修饰释放制剂的体内暴露在其中使用了含有有机酸的惰性颗粒的实施例32和34中更高。

[0294] 动物物种之间的肠道长度和肠道pH略有不同,但小型猪接近类似人类的环境。因此,以上结果表明,当在本公开的药物组合物中使用含有有机酸的惰性颗粒时,可以增加特戈拉赞的体内吸收率。

[0295] 实验例8.根据惰性颗粒类型评价猴子体内的药代动力学吸收效应

[0296] 将在解剖学、生理学和内分泌学方面为与人类最相似的动物模型的猴子用作动物模型。使用此动物模型,通过单剂量平行设计方法,比较评价了根据惰性颗粒类型的药代动力学吸收效应。

[0297] 为了评价体内药代动力学吸收效应,用实施例15和32中每一个的丸粒填充硬胶囊,使得它们可以含有均匀量的特戈拉赞,并且然后进行非临床测试。

[0298] 测试中使用的非临床模型动物是总共6只食蟹猴(30至50月龄雄性,平均体重为 $3.19 \pm 0.37$ kg),分成由三只动物组成的各组。在施用前一天禁食至少16小时后,通过单剂量平行设计方法在禁食条件下对动物口服施用每种测试药物。

[0299] 在口服施用后0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12和24h,使用一次性注射器从股静脉采集约1ml血液。作为血液样品容器,使用BD Microtainer<sup>®</sup>(肝素钠管,BD生物科学公司,美国)。将采集的血液在4°C下以3000rpm离心15分钟以分离血浆,并将血浆储存在低温(-70°C)冰箱中直至分析。

[0300] 使用LC-MS/MS在内部方法验证和电喷雾电离模式下分析药物的血浆浓度,并且结果在下表18和图4中示出。

[0301] [表18]

[0302]	PK	实施例15	实施例32
	$T_{\max}$ (小时)	4.5±0.7	4.3±0.6
	$T_{1/2}$ (小时)	6.3±3.1	5.8±4.8
	$C_{\max}$ (ng/mL)	145±25	362±143
	$AUG_t$ (ng·h/mL)	1520±280	1700±990

[0303] 如表18和图4所示,在实验中使用的两种类型的惰性颗粒中,含有特戈拉赞的修饰释放制剂的体内暴露在其中使用了含有有机酸的惰性颗粒的实施例32中更高。

[0304] 以上结果表明,当使用含有有机酸的惰性颗粒时,可以增加特戈拉赞的体内吸收率。

[0305] 实验例9.通过单剂量平行设计评价猴子体内的药代动力学吸收效应

[0306] 在与实验例7的条件类似的条件下,通过单剂量平行设计方法进行了一系列研究和分析相关的实验项目,用于评价立即释放和修饰释放丸粒在猴子体内的药代动力学吸收效应。猴子(平均体重:4.48±0.56kg;4±2岁)分成由6只动物组成的各组,并且将每种药物施用至各动物组。结果在下表19中示出。

[0307] [表19]

PK	实施例8	实施例20	实施例21
T <sub>max</sub> (小时)	1.7±0.9	3.2±0.8	3.4±1.4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	274±108	170±35.8	123±22.1
AUG <sub>t</sub> (ng·h/mL)	1260±251	1420±286	1200±286

[0309] 如表19所示,证实了与不包括延迟修饰释放层的实施例8相比,T<sub>max</sub>在包括延迟修饰释放层的实施例20和21中被延迟,这表明包括延迟修饰释放层的制剂显示出修饰释放模式。另外,在药物的体内暴露结果中,证实了为延迟修饰释放制剂的实施例20和21与为立即释放制剂的实施例8相似,并且在根据制剂释放模式的特戈拉赞的药代动力学(PK)中,实施例之间的浓度-时间曲线下面积(AUC)相似。

[0310] 实施例39至46

[0311] 为了用含有特戈拉赞的活性成分层包衣,用各种粘合剂制备具有下表20所示药物添加剂组成的包衣溶液(溶剂:适量),并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1,底部喷涂,德国格拉特),用每种包衣溶液包衣蔗糖基惰性丸粒(产品名称:Suglet,卡乐康公司)。

[0312] [表20]

		实施例 39	实施例 40	实施 例 41	实施 例 42	实施 例 43	实施 例 44	实施 例 45	实施 例 46
Suglet 25/30		52.00	100.00	100.0 0	100.0 0	100.0 0	100.0 0	100.0 0	100.0 0
[0313]	特 戈 拉 赞 层	特戈拉赞	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
	聚维酮 K90	10.00	10.00	-	-	-	-	-	-
	聚乙烯醇 (EG-40)	-	-	10.00	-	5.00	-	-	-
	羟丙基纤维素 (EXF)	-	-	-	10.00	-	-	-	-
	聚乙二醇聚乙 烯醇共聚物	-	-	-	-	-	10.00	-	-
	羟丙基甲基纤维 素 (15cps)	-	-	-	-	-	-	10.00	-
	羟丙基纤维素 (GXF)	-	-	-	-	-	-	-	10.00
	聚山梨醇酯 80	2.00	-	-	-	-	-	-	-
	滑石	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50	7.50
<b>总计</b>		<b>121.50</b>	<b>167.50</b>	<b>167.5</b>	<b>167.5</b>	<b>162.5</b>	<b>167.5</b>	<b>167.5</b>	<b>167.5</b>
[0314]				<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

[0315] (单位:mg/胶囊)

[0316] 表20中的含量以每粒胶囊填充的丸粒量(mg)表示。

[0317] 流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ ,排气阀瓣压力为 $0.7 \pm 0.3$ 巴,并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.7$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中,根据装入的丸粒量,在观察流化的同时,适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0318] 在完成包衣溶液喷涂后,在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟,同时通过供应 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ 的空气使丸粒流化。取决于所使用的粘合剂,干燥过程可以在允许的残留溶剂范围内操作,并且可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0319] 实验例10. 溶出度评价

[0320] 对于溶出度评价,为了排除硬胶囊的崩解时间的影响,对未填充在胶囊中的丸粒进行称重,并根据美国药典(USP)装置1(篮式)进行实施例39至44的溶出度评价。

[0321] 溶出条件设定如下:pH 4.0(乙酸盐缓冲液); $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ;900mL介质;50rpm。使用高效液相色谱(HPLC;由安捷伦科技公司制造)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液。结果在下表21中示出。

[0322] [表21]

[0323]

	5min	10min	15min	30min	45min	60min	90min	120min
实施例39	28.6	66.6	80.4	93.8	96.4	97.4	98.2	98.6
实施例40	12.2	28.6	39.0	58.1	69.1	76.1	83.6	87.9
实施例41	16.9	55.7	73.0	83.9	86.4	87.8	89.5	90.5
实施例42	40.3	64.7	71.7	79.4	82.9	85.0	87.4	88.7
实施例43	2.3	10.0	20.9	43.3	58.7	69.0	83.2	90.6
实施例44	63.6	81.2	89.2	98.0	99.5	99.5	99.7	99.5

[0324] 如上表21所示,可以看出,取决于聚合物的类型,可以修饰特戈拉赞的释放速率。具体地,可以看出活性成分的释放速率随着所使用聚合物粘度的增加而降低,并且实施例43(使用5.0mg PVA)具有最低的释放速率,且实施例44(使用10.0mg聚乙二醇)具有最高的释放速率。

[0325] 实施例47至55

[0326] 为了用含有特戈拉赞的活性成分层包衣,用药物添加剂和溶剂制备具有下表22所示组成的包衣溶液,并且然后用每种包衣溶液包衣惰性丸粒。在与实施例39至47基本上相同的条件下并且使用相同的方法进行包衣。

[0327] [表22]

[0328]

		实施 例 47	实施 例 48	实施 例 49	实施 例 50	实施 例 51	实施 例 52	实施 例 53	实施 例 54	实施 例 55
		mg/胶囊								
Suglet 25/30		50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
特戈拉 赞层	特戈 拉赞	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00	50.00
	聚乙 烯醇 (EG -40)	5.00	2.50	5.00	5.00	5.00	2.50	2.50	3.75	2.50
	滑石	22.50	7.50	7.50	7.50	22.50	22.50	7.50	15.00	22.50
	纯化 水	310.0 0	240.0 0	250.0 0	145.8 3	180.8 3	175.0 0	140.0 0	206.2 5	300.0 0
总计		<b>127.5 0</b>	<b>110.0 0</b>	<b>112.5 0</b>	<b>112.5 0</b>	<b>127.5 0</b>	<b>125.0 0</b>	<b>110.0 0</b>	<b>118.7 5</b>	<b>125.0 0</b>

[0329] 实验例11. 溶出度评价

[0330] 实施例47至55的溶出度评价在与实验例9基本上相同的条件下并且使用相同的方法进行。结果在表23中示出。

[0331] [表23]

[0332]

	5min	10min	15min	30min	45min	60min	90min	120min
实施例47	0.4	2.5	3.9	8.7	15.0	21.5	31.9	40.1
实施例48	1.7	4.1	6.6	13.1	19.3	24.6	33.2	40.9
实施例49	1.2	4.7	9.6	29.3	45.3	57.5	74.5	84.3
实施例50	2.6	10.0	22.8	49.5	65.6	74.0	82.3	87.0
实施例51	1.3	3.0	4.6	13.6	22.9	31.2	44.1	54.5
实施例52	1.7	3.3	4.9	9.7	15.5	20.6	29.1	36.3
实施例53	3.8	9.3	15.0	29.6	42.1	52.3	67.4	79.0
实施例54	1.3	2.9	4.3	9.0	14.4	20.3	31.8	42.7
实施例55	1.4	2.7	3.9	7.2	10.1	12.9	17.2	20.7

[0333] 如上表23所示,可以看出,取决于滑石的量,可以修饰特戈拉赞的释放速率。特别地,可以看出,实施例55的批次(使用过量(22.5mg)滑石)具有最低的释放速率,并且实施例50的批次(使用少量(7.5mg)滑石)具有最高的释放速率。

[0334] 实施例56和61

[0335] 为了增加含有特戈拉赞的活性成分层和包括所述活性成分层的丸粒的稳定性、确保包衣层的有效形成并增加耐磨性,制备具有下表24所示组成的包衣溶液,并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1,底部喷涂,德国格拉特),用每种包衣溶液包衣一定量或全部量的含有实施例39、50或51的加工产物的外表面。

[0336] [表24]

[0337]

	实施例 56	实施例 57	实施例 58	实施例 59	实施例 60	实施例 61
	mg/胶囊					
活性成分包衣丸粒	实施例 39	实施例 39	实施例 39	实施例 39	实施例 51	实施例 50
	121.50	121.50	121.50	121.50	127.50	112.50

[0338]	羟丙基甲基纤维素 (3cps)	-	-	-	-	2.55	2.25
	乙基纤维素	16.63	12.15	18.23	24.30	-	-
	聚乙二醇聚乙烯醇共 聚物	2.91	2.13	3.20	4.26	-	-
	柠檬酸三乙酯	4.15	3.04	4.56	6.08	-	-
	滑石	4.74	1.73	2.60	3.46	2.55	2.25
	纯化水	55.42	40.50	60.75	81.00	58.65	51.75
	总计	149.93	140.55	150.09	159.60	132.60	117.00

[0339] 流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $50 \pm 10^\circ\text{C}$ ，排气阀瓣压力为 $0.6 \pm 0.2$ 巴，并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.6$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中，根据装入的丸粒量，在观察流化的同时，适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0340] 在完成包衣溶液喷涂后，在流化床丸粒包衣机中进行固化约30至120分钟，同时通过供应 $75 \pm 10^\circ\text{C}$ 的空气使丸粒流化。干燥过程也可以通过烘箱干燥方法进行。

[0341] 实验例12. 溶出度评价

[0342] 对于溶出度评价，为了排除硬胶囊的崩解时间的影响，对未填充在胶囊中的丸粒进行称重，并根据美国药典 (USP) 装置1 (篮式) 进行实施例39和56至59的溶出度评价。

[0343] 溶出条件设定如下：pH 6.8 (磷酸盐缓冲液)； $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ；900mL介质；以及100rpm。使用高效液相色谱 (HPLC；由安捷伦科技公司制造) 的紫外光谱仪，分析溶出开始后获得的样品溶液，并且结果在下表25中示出。

[0344] [表25]

	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
[0345] 实施例 39	62.4	81.8	90.6	95.0	98.3	99.1	99.3	99.5	99.0	98.9
实施例 56	17.2	45.0	60.1	68.5	77.7	82.9	93.0	98.0	100.7	102.8
实施例 57(10%)	26.8	52.3	67.3	76.8	86.4	91.5	98.8	102.5	104.0	105.6
[0346] 实施例 58(15%)	14.2	34.5	46.4	54.5	64.4	70.3	81.1	87.1	90.0	94.1
实施例 59(20%)	9.2	28.2	39.8	48.1	58.8	65.2	76.0	81.6	84.4	88.2

[0347] 如上表25所示,可以看出,释放速率可以根据包衣层的存在与否和包衣层的组成而修饰。具体地,可以看出,随着包衣层的量增加,活性成分的释放速率降低。

[0348] 因此,可以证实本公开的药物组合物可以通过改变特戈拉赞的释放速率而以持续的方式释放特戈拉赞,并且特别地,可以证实所述药物组合物即使在肠道环境中也可以以持续的方式释放特戈拉赞。

[0349] 因此,可以看出,本公开的药物组合物可以具有修饰释放模式,其中在范围从胃液环境到肠环境的区域中以持续的方式释放特戈拉赞。

[0350] 实施例62至69

[0351] 用药学上可接受的添加剂和溶剂制备具有下表26所示组成的肠溶包衣溶液,并且然后使用流化床丸粒包衣机(GPCG-1,底部喷涂,德国格拉特),用每种肠溶包衣溶液包衣一定量或全部量的包括实施例56、67或61的加工产物。

[0352] [表26]

	实施例 62	实施例 63	实施例 64	实施例 65	实施例 66	实施例 67	实施例 68	实施例 69
	mg/胶囊							
[0353] 活性成分 包衣丸粒	实施例 56	实施例 60	实施例 61	实施例 61	实施例 61	实施例 60	实施例 60	实施例 60
	149.93	132.60	117.00	117.00	117.00	132.60	132.60	132.60

[0354] 甲基丙烯酸 酸共聚物 S	10.00	13.26	17.55	23.40	35.10	19.89	26.52	39.78
甲基丙烯酸 酸共聚物 L	5.00	6.63	-	-	-	-	-	-
氢氧化钾 (KOH)	-	-	0.39	0.52	0.79	0.45	0.59	0.89
柠檬酸三 乙酯	3.00	1.99	10.53	14.04	21.06	11.93	15.91	23.87
滑石	7.50	9.95	8.78	11.70	17.55	9.95	13.26	19.89
纯化水	12.62	11.67	148.99	198.66	297.98	168.86	225.14	337.72
无水乙醇	216.79	221.71	-	-	-	-	-	-
总计	175.43	164.43	154.25	166.66	191.50	174.82	188.88	217.03

[0355] 用于包衣的流化床丸粒包衣机的操作条件是空气供应温度为 $35 \pm 10^\circ\text{C}$ ,排气阀瓣压力为 $0.7 \pm 0.3$ 巴,并且包衣溶液喷涂压力为 $1.5 \pm 0.7$ 巴。在包衣溶液喷涂过程中,根据装入的丸粒量,在观察流化的同时,适当调节隔板的高度和包衣溶液的进料速率。

[0356] 在完成包衣溶液喷涂后,在流化床丸粒包衣机中进行干燥约30至120分钟,同时通过供应 $40 \pm 10^{\circ}\text{C}$ 的空气使丸粒流化。干燥过程也可以通过真空干燥方法或烘箱干燥方法进行。

[0357] 实验例13.溶出度评价

[0358] 实施例62至69的溶出度评价在与实验例12基本上相同的条件下并且使用相同的方法进行。结果在表27中示出。

[0359] [表27]

	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
[0360] 实施例 62	0.0	3.5	10.2	16.0	25.2	32.0	50.0	57.7	61.7	66.6
实施例 63	0.0	0.0	0.0	1.0	7.2	20.2	39.9	45.4	49.1	54.3
实施例 64(15%)	0.0	2.2	4.1	6.4	10.4	17.2	41.2	53.6	59.1	64.4
实施例 65(20%)	0.0	1.7	2.8	4.6	9.0	13.2	40.1	52.6	58.2	64.8
[0361] 实施例 66(30%)	0.0	0.0	0.9	2.1	3.5	5.1	12.4	27.7	37.8	53.1
实施例 67(15%)	0.4	3.3	6.8	10.7	17.0	21.8	37.5	44.0	48.0	53.0
实施例 68(20%)	0.0	0.8	2.9	4.8	8.9	13.4	36.4	47.9	52.7	56.6
实施例 69(30%)	0.0	0.0	0.0	0.4	1.3	3.2	11.6	22.2	31.3	49.1

[0362] 如表27所示,可以看出,在实施例62至69的情况下,应用了持续释放和延迟修饰释放,特戈拉赞在弱碱性介质条件下释放了720分钟或更长时间。也就是说,可以看出,本公开的丸粒可以用作延迟和修饰释放丸粒,其在肠环境中释放特戈拉赞,并以持续的方式释放特戈拉赞。

[0363] 另外,如表27所示,可以看出使用有机溶剂的批次和仅使用纯化水的批次二者实现了相似的持续释放特性,并且两种溶液组合物都可以使用。

[0364] 此外,当比较实施例64至66和实施例67至69时,可以看出,随着丸粒中肠溶包衣率的增加,总溶出速率趋于降低,并且即使在具有相似肠溶包衣率的丸粒的情况下,如果活性成分的释放速率不同,总溶出速率也不同。因此,可以看出,通过改变活性成分的释放速率和肠溶包衣层的组成,可以根据需要调节最终的溶出速率。

[0365] 因此,可以看出,本公开的药物组合物可以用作修饰释放制剂,其修饰特戈拉赞的

释放,从而具有所需的释放(溶出)速率。

[0366] 实施例70至74

[0367] 为了提供持续和修饰释放形式,用药物添加剂制备具有下表28所示组成的细粒,并且然后压片以生产持续释放片剂。

[0368] [表28]

[0369]

工艺	持续释放制剂	实施例	实施例	实施例	实施例	实施例
		70	71	72	73	74
		mg/片剂				
细粒内部	特戈拉赞	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
	甘露醇 160C	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
	微晶纤维素	21.00	21.00	21.00	21.00	21.00
	交联羧甲基纤维素钠	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
结合溶液	羟丙基纤维素	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	纯化水	33.00	33.00	33.00	33.00	33.00
细粒外部	聚氧化乙烯	22.00	-	-	-	-
	羟丙基甲基纤维素 (15,000cps)	-	22.00	-	-	-
	羟丙基甲基纤维素 (100,000cps)	-	-	22.00	44.00	66.00
润滑剂	硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	总计	100.00	100.00	100.00	122.00	144.00

[0370] 具体地,根据上表28中所示的量,将特戈拉赞与甘露醇、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠混合,并且然后进行筛分。在将过筛的材料添加至高剪切混合机(DIOSNA)后,在添加制备的粘合溶液的同时进行制粒加工。

[0371] 将制备的细粒干燥,并且然后使其经受使用具有适当尺寸的筛网的研磨过程。将上表28中所示的细粒外赋形剂以表28中所示的量添加至研磨的细粒中并与其混合。在混合过程完成后,通过向混合物中添加过筛的硬脂酸镁来进行润滑过程。使用合适的冲压机将润滑的材料压片,由此制备持续释放片剂。

[0372] 实验例14.持续释放片剂的溶出度评价

[0373] 在以下条件下根据美国药典(USP)装置2(桨式)进行溶出度评价:pH 6.8(磷酸盐缓冲液); $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ;900mL介质;以及50rpm。使用高效液相色谱(HPLC;安捷伦科技公司)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液,并且结果在下表29中示出。

[0374] [表29]

	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min	240 min	360 min	480 min	720 min
K-CAB <sup>®</sup> 25mg	31.1	46.4	53.9	59.5	66.5	71.1	79.8	83.2	85.1	88.0
[0375] 实施例 72	4.6	6.6	7.6	8.8	11.1	13.1	21.5	30.6	40.2	58.6
实施例 73	5.4	8.0	9.6	11.2	14.0	16.6	26.6	37.1	48.2	69.0
实施例 74	3.0	3.3	3.4	3.9	4.5	4.9	7.9	11.6	16.8	29.0

[0376] 如表29所示,可以确认实施例72至74的持续释放片剂在弱碱性环境中缓慢且持续地释放了特戈拉赞。另外,当比较实施例72至74时,可以看出,可以根据持续释放剂的比例修饰特戈拉赞的释放速率。

[0377] 实施例75和76

[0378] 用药物添加剂制备具有下表30所示组成的细粒,并且然后压片以制备立即释放片剂。在与实施例70至74基本上相同的条件下并且使用相同的方法制备细粒和片剂,不同之处在于使用下表30所示的组分和含量。

[0379] [表30]

工艺	组分	实施例 75	实施例 76
		mg/剂量单位	
[0380] 细粒内部	特戈拉赞	50.00	50.00
	甘露醇	50.00	50.00
	微晶纤维素	42.00	42.00
	交联羧甲基纤维素钠	6.00	6.00
结合溶液	羟丙基纤维素	6.00	6.00

	纯化水	66.00	66.00
[0381] 细粒外部	Vivapur112	-	34.00
	交联羧甲基纤维素钠	-	8.00
	胶体二氧化硅	-	2.00
润滑剂	硬脂酸镁	2.00	2.00
	总计	156.00	200.00

[0382] 实施例77

[0383] 用药物添加剂制备具有下表31所示组成的混合物。

[0384] [表31]

[0385]	组分	实施例77
		mg/剂量单位
	特戈拉赞	50.00
	甘露醇	50.00
	微晶纤维素	86.00
	交联羧甲基纤维素钠	10.00
	胶体二氧化硅	2.00
	硬脂酸镁	2.00
	总计	200.00

[0386] 具体地,以上表31所示的量,将特戈拉赞与甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和胶态二氧化硅一起过筛,并且然后混合。向混合物中添加过筛的硬脂酸镁,并进行润滑过程以制备粉末状混合物。

[0387] 实施例78

[0388] 制备下表32所示的立即释放片剂。

[0389] [表32]

[0390]	组分	实施例78	
		mg/片剂	
[0391]	未包衣片剂	特戈拉赞	12.5
		甘露醇	67.5
		微晶纤维素	100.0
		交联羧甲基纤维素钠	10.0
		羟丙基纤维素	6.0
		胶体二氧化硅	2.0
		硬脂酸镁	2.0
	包衣	Opadry white	6.0
	总计	206.00	

[0392] 在与实施例70至74基本上相同的条件下并且使用相同的方法制备细粒和未包衣

片剂,不同之处在于使用上表32所示的组分和含量。然后,用Opadry white包衣制备的片剂,由此制备最终的包衣片剂。

[0393] 实施例79

[0394] 用药物添加剂制备下表33所示的肠溶包衣片剂。

[0395] [表33]

	组分	实施例 79	
		mg/片剂	
[0396]	未包衣片剂		
	特戈拉赞	25.00	
	甘露醇	25.00	
	微晶纤维素	40.00	
	交联羧甲基纤维素钠	5.00	
	羟丙基纤维素	3.00	
	胶体二氧化硅	1.00	
	硬脂酸镁	1.00	
[0397]	第一涂层	羟丙基甲基纤维素 (3cps)	2.00
		聚乙二醇 400	0.20
	第二涂层	甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物	7.67
		甲基丙烯酸共聚物 S	7.67
		柠檬酸三乙酯	1.99
		聚山梨醇酯 80	0.05
		滑石	1.53
	第三涂层	羟丙基甲基纤维素 (3cps)	3.58
		聚乙二醇 400	0.34
		总计	125.03

[0398] 在与实施例70至74基本上相同的条件下并且使用相同的方法制备未包衣片剂,不同之处在于使用上表33所示的组分和含量。然后,使用片剂包衣机(Labcoat,株式会社小原(O'hara)),使用上表33所示的组分和含量,使制备的未包衣片剂依次经受第一次包衣、第二次包衣和第三次包衣。

[0399] 实施例80至83

[0400] 为了通过实施例的组合实现各种释放模式,使用下表34所示的组合来制备制剂,其各自包括特戈拉赞立即释放部分和特戈拉赞修饰释放部分。

[0401] [表34]

	实施例 80 (立即释放片剂 + 肠溶片剂)		实施例 81 (立即释放/肠溶 丸粒胶囊)		实施例 82 (立即释放/肠溶持 续释放丸粒胶囊)		实施例 83 (立即释放/持续 释放双层片剂)	
	实施例	重量 (mg)	实施例	重量 (mg)	实施例	重量 (mg)	实施例	重量 (mg)
[0402] 立即释放 部分 (12.5mg 特戈拉赞)	实施例 78	206	实施例 76	50	实施例 76	50	实施例 76	50
[0403] 修饰释放 部分 (25mg 特 戈拉赞)	实施例 79	125.03	实施例 21	93.5	实施例 62	89	实施例 72	100
-	-	-	3号硬 胶囊	适量	3号硬胶 囊	适量	Opadry 85F	4.5
总计	-	-	-	193.5	-	189	-	154.5

[0404] 为了证实片剂形式的立即释放和延迟释放,通过将立即释放片剂(实施例78)与肠溶片剂(实施例79)组合来制备实施例80。实施例81的立即释放/肠溶丸粒是通过用实施例76的细粒(立即释放部分)和实施例21的肠溶丸粒(修饰释放部分)填充硬胶囊获得的单一制剂。实施例82的立即释放/肠溶持续释放丸粒是通过用实施例76的细粒(立即释放部分)和实施例62的肠溶持续释放丸粒(修饰释放部分)填充硬胶囊获得的单一制剂。实施例83的立即释放/持续释放片剂是通过将实施例76的细粒和实施例72的细粒压片成双层片剂,并且然后用Opadry 85F包衣所述双层片剂而制备的包衣片剂。

[0405] 实验例15. 制剂的溶出度评价

[0406] 评价实施例80至83的制剂的溶出度。

[0407] 使用缓冲过渡溶出度测试进行溶出度评价,所述测试可以提供与体内环境相似的环境。

[0408] 具体地,在使用0.1N HCl溶液(pH约1.1)检测药物的释放模式2小时后,通过添加缓冲液将酸度增加至pH 7.4。然后,添加0.5%的聚山梨醇酯80,并比较评价特戈拉赞的释放速率。

[0409] 将溶出条件设定为USP溶出装置2(桨式)和50rpm,并且使用高效液相色谱(HPLC);

安捷伦科技公司)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液。

[0410] [表35]

[0411]	(分钟)	5	10	15	30	45	60	90	12	13	15	16	18	21	24	36	48	60	84
									0	5	0	5	0	0	0	0	0	0	0
	实施例 80	30	32	32	32	32	31	30	31	31	41	63	74	79	81	84	85	85	86
		.4	.3	.9	.8	.4	.7	.5	.5	.9	.5	.0	.9	.6	.5	.4	.1	.8	.5
	实施例 81	27	30	31	32	32	32	31	31	39	55	64	71	76	78	80	80	81	80
[0412]		.8	.4	.4	.1	.5	.6	.2	.7	.9	.1	.5	.1	.4	.7	.6	.9	.0	.9
	实施例 82	26	28	29	29	29	29	28	30	33	36	39	42	46	50	57	63	66	70
		.2	.6	.1	.6	.7	.7	.8	.2	.0	.9	.9	.2	.2	.1	.6	.5	.7	.0
	实施例 83	24	30	34	41	47	48	57	63	73	74	75	76	77	78	80	81	82	85
		.3	.1	.0	.4	.4	.7	.1	.8	.7	.6	.7	.8	.5	.3	.8	.6	.8	.1

[0413] 参考上表35中的缓冲过渡溶出度测试结果,可以看出,由于所有实施例都包括立即释放部分和修饰释放部分,因此活性成分在酸性溶液中快速释放,并且在弱碱性溶液中完全释放。

[0414] 具体地,当比较实施例80至83时,可以证实实施例83的立即释放/持续释放双层片剂(不是肠溶概念)在酸性溶液条件下(2小时内)实现了持续释放和立即释放。另外,可以证实,在包括肠溶概念的实施例80、81和82的情况下,仅立即释放部分在酸性溶液条件下释放,并且当通过添加另外的缓冲液将pH改变至6.8时,剩余的修饰释放部分继续释放。特别地,可以证实,在实施例82的情况下,即使改变pH,释放也没有快速增加,因为在活性成分层和肠溶包衣层之间添加了修饰释放层包衣。

[0415] 因此,可以证实,本公开的制剂可以在范围从胃液环境到肠环境的区域中,根据所需的释放速率在一定时间内释放特戈拉赞。

[0416] 实验例16.通过单剂量平行设计评价猴子体内的药代动力学吸收效应

[0417] 对于体内评价,使用单剂量平行设计方法对每组5只猴子进行实施例80至83的制剂组合的非临床评价。

[0418] 测试中使用的非临床模型动物是6只食蟹猴(30至53月龄雄性,平均体重为3.19±0.37kg)。在施用前一天禁食至少16小时后,通过单剂量平行设计方法在禁食条件下对动物口服施用每种测试药物(在实施例80的情况下,立即释放片剂和肠溶片剂同时施用)。在0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12和24小时,使用一次性注射器从股静脉采集血液。

[0419] 作为血液样品容器,使用BD **Microtainer**<sup>®</sup>(肝素钠管,BD生物科学公司,美国)。将采集的血液在4℃下以3,000rpm离心15分钟以分离血浆,并将血浆储存在低温(-70℃)冰箱中直至分析。在内部方法验证和电喷雾电离模式下,使用LC-MS/MS分析药物的血浆浓度。

[0420] [表36]

	PK	K-CAB <sup>®</sup> 片剂 25mg	实施例 81 (IR/DR 胶囊)	实施例 82 (IR/DRSR 胶囊)	实施例 83 (IR/SR 双层)	实施例 80 (IR 片剂 /DR 片剂)
[0421]	T <sub>max</sub> (小时)	2.6±1.1	4.2±2.6	5.6±0.5	3.0±1.8	2.3±1.5
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	436±138	523±195	487±92.7	592±177	492±103
	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	2360±588	3580±314	3860±750	3640±1090	2820±481

[0422] 在上表36的测试结果中,证实了与K-CAB<sup>®</sup>片剂或IR胶囊相比,根据本公开的实施例80至83的IR/DR、IR/DRSR和IR/SR制剂具有T<sub>max</sub>延迟效应,而不影响总吸收。

[0423] 因此,可以看出,即使在实际的体内环境中,本发明的制剂不仅可以实现立即释放部分的各种释放速率改变,还可以实现延迟释放部分的各种释放速率改变。另外,可以看出,由于本公开的制剂不仅在胃液环境中,而且在肠环境中可以持续释放特戈拉赞,因此在服用所述制剂后,能够长时间维持活性成分的高血液浓度。

[0424] 实施例84至87

[0425] 如下表37所示,制备了胶囊制剂,各自包括特戈拉赞立即释放部分和特戈拉赞修饰释放部分,它们是上述实施方式中能够双重修饰释放的组合。

[0426] [表37]

	实施例 84		实施例 85		实施例 86		实施例 87	
	实施例	重量 (mg)	实施例	重量 (mg)	实施例	重量 (mg)	实施例	重量 (mg)
[0427] 立即释放	实施例	100.00	实施例	100.00	实施例	100.00	实施例	100.00

	部分 (25mg 特戈拉 赞)	77		77		77		77	
[0428] 修饰释放 部分 (25mg 特戈拉 赞)	实施例 62	89.00	实施例 63	82.21	实施例 66	95.75	实施例 68	94.445	

[0429] 实施例84至87是通过用立即释放部分(实施例77的粉末(混合物))和修饰释放部分(分别为实施例62、63、66和68的丸粒)双重填充单一胶囊制备的单一剂型。

[0430] 实验例17. 组合胶囊制剂的溶出度评价

[0431] 胶囊制剂的溶出度测试使用缓冲过渡溶出度测试进行。

[0432] 具体地,在使用0.1N HCl溶液(pH约1.1)检测药物的释放模式2小时后,通过添加缓冲液将酸度增加至pH 6.8。然后,添加0.5%的聚山梨醇酯80,并比较评价特戈拉赞的释放速率。

[0433] 将溶出条件设定为USP溶出装置2(桨式)和10rpm,并且使用高效液相色谱(HPLC;安捷伦科技公司)的紫外光谱仪,分析溶出开始后获得的样品溶液。结果在下表38中示出。

[0434] [表38]

	60 min	120 min	125 min	130 min	135 min	150 min	165 min	180 min	210 min	240 min	300 min	360 min	420 min	480 min
[0435] 实施 例 84	48. 6	48. 2	48.9	52.8	58. 5	68. 2	72. 7	75. 7	79. 1	81. 3	85. 5	88. 2	93. 8	96. 1
实施 例 85	48. 3	47. 8	47.0	47.7	47. 8	52. 9	69. 6	79. 1	88. 6	92. 8	96. 2	96. 9	101. .4	101. .1
实施 例 86	47. 3	47. 2	47.3	47.3	47. 2	47. 1	47. 4	48. 2	49. 1	52. 1	82. 5	100. .3	100. .8	100. .6
[0436] 实施 例 87	47. 9	48. 2	48.4	48.1	47. 9	47. 8	48. 3	53. 8	86. 0	95. 4	98. 5	98. 8	98. 5	98. 4

[0437] 参考上表38中的缓冲过渡溶出度测试结果,可以看出所有实施例的立即释放部分都在1小时内溶解在酸性溶液中。当比较实施例之间的溶出速率和组成时,可以证实,在实施例84至87的情况下,在酸性溶液中没有发生从修饰释放部分的溶出,并且在pH调节后(2小时后),溶出的发生取决于每个实例的组成。

[0438] 因此,由于本公开的制剂包括立即释放部分和修饰释放部分,因此它不仅可以实现特戈拉赞的快速释放,还可以实现特戈拉赞的延迟释放和/或持续释放,并且因此可以在范围从胃液环境到肠环境的区域中以持续的方式释放特戈拉赞。

[0439] 如上所述,本公开的药物组合物可以通过改变活性成分的释放而长时间延长治疗效果,由此改善患者的用药依从性。因此,所述组合物可以有效地用于需要长期服用药物的疾病,或者在患者不能服用药物时需要将药物的血液浓度维持在一定水平或更高水平的疾病。

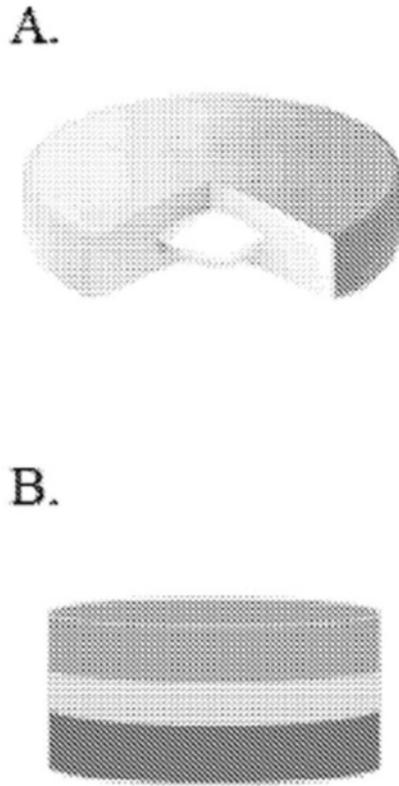


图1

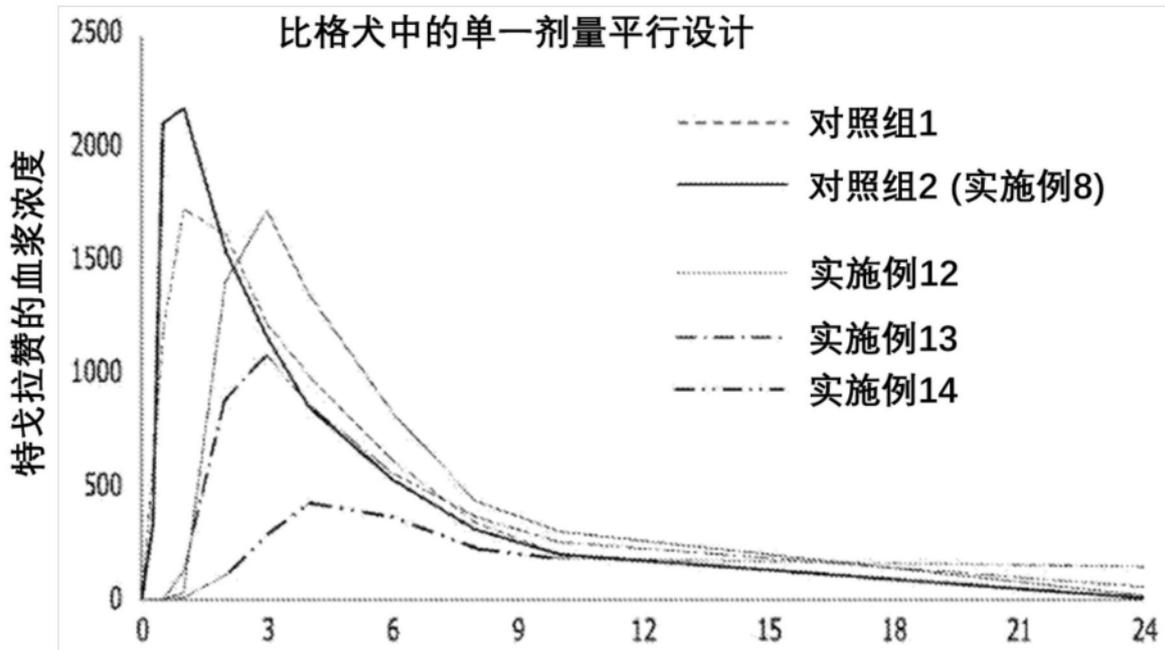


图2

小型猪中的单一剂量平行设计

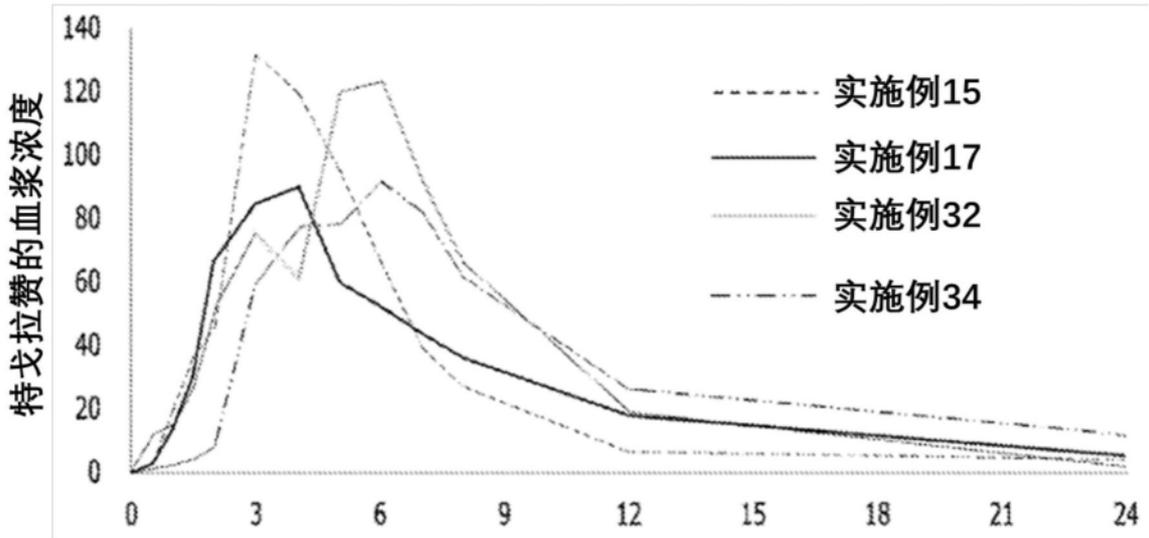


图3

猴子中的单一剂量平行设计

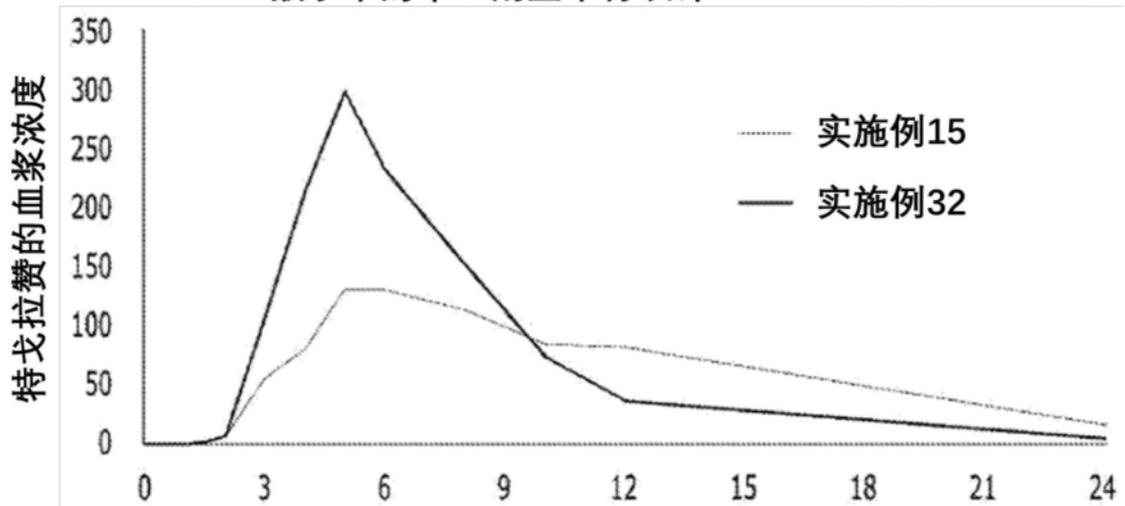


图4