



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119136785 A

(43) 申请公布日 2024.12.13

(21) 申请号 202380037794.6

(22) 申请日 2023.03.27

(30) 优先权数据

22164462.8 2022.03.25 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/057791 2023.03.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/180575 EN 2023.09.28

(71) 申请人 法瓦里斯有限责任公司

地址 瑞士楚格

(72) 发明人 C·吉布森

(74) 专利代理机构 南京苏创专利代理事务所

(普通合伙) 32273

专利代理师 王华

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

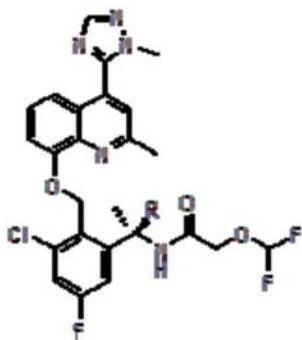
权利要求书3页 说明书27页 附图3页

(54) 发明名称

包含溶解的缓激肽B2受体拮抗剂的固体组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于口服给药的固体分散体,其包含具有式(1)的化学结构的缓激肽B2受体拮抗剂或其盐或溶剂合物,其中R是氘或氢;



例如, (S) -N- (1-

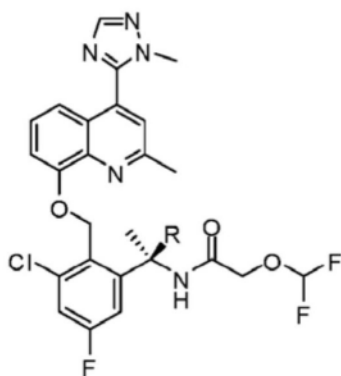
式(1)

分散体的制备方法和用途,包括治疗用途。

氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺。固体分散体包含无定形式且均匀分散在药学上可接受的聚合物中的BK B2受体拮抗剂。此外,提供了固体

1. 一种用于口服给药的固体分散体,其包含:

(a) 具有式 (1) 的化学结构的缓激肽 (BK) B2受体拮抗剂或其盐或溶剂合物:



式(1)

其中R是氘或氢,和

(b) 至少一种药学上可接受的聚合物;

其中BK B2受体拮抗剂是无定形的且均匀分散在聚合物中。

2. 根据权利要求1所述的固体分散体,其中BK B2受体拮抗剂是式 (1) 的化合物,其中R是氘。

3. 根据权利要求1或2所述的固体分散体,其中药学上可接受的聚合物选自羟丙基纤维素 (HPC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、聚维酮 (PVP)、共聚维酮 (PVP/PA)、聚乙二醇 (PEG) 和聚环氧乙烷 (PEO), 优选选自HPMCAS和共聚维酮 (PVP/PA)。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的固体分散体,进一步包含选自泊洛沙姆和聚山梨酯的非离子表面活性剂。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的固体分散体,其中基于固体分散体总重量,BK B2受体拮抗剂的含量为15重量%至50重量%。

6. 根据权利要求5所述的固体分散体,其包含

(i) 基于固体分散体总重量,约15重量%至约45重量%的式 (1) 的BK B2受体拮抗剂和约55重量%至约85重量%的HPMCAS;或

(ii) 基于固体分散体总重量,30重量%至50重量%的式 (1) 的BK B2受体拮抗剂、50重量%至70重量%的共聚维酮和可选地至多5重量%的泊洛沙姆。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的固体分散体,其呈粉末或颗粒形式。

8. 一种制备前述权利要求中任一项所述的固体分散体的方法,包括以下步骤: (i) 热熔挤出包含BK B2受体拮抗剂和药学上可接受的聚合物的粉末或颗粒混合物,或(ii) 喷雾干燥BK B2受体拮抗剂和药学上可接受的聚合物的有机溶液。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中热熔挤出步骤采用以下进行:

(i) 粉末或颗粒混合物,基于粉末或颗粒混合物总重量包含约15重量%至约45重量%的BK B2受体拮抗剂和约55重量%至约85重量%的HPMCAS;或

(ii) 粉末或颗粒混合物,基于粉末或颗粒混合物总重量包含30重量%至50重量%的BK B2受体拮抗剂和50重量%至70重量%的共聚维酮以及可选地至多5重量%的泊洛沙姆。

10. 权利要求1至7中任一项所述的固体分散体在制备用于BK B2受体拮抗剂的缓释的

药物组合物中的用途。

11. 一种药物缓释组合物,其包含权利要求1至7中任一项所述的固体分散体。

12. 根据权利要求11所述的缓释组合物,其中所述组合物为骨架片的形式,并且其中基于片剂总重量骨架片包含20重量%至40重量%的固体分散体。

13. 根据权利要求12所述的缓释组合物,其中骨架片进一步包含亲水性骨架形成聚合物和片剂填料以及可选地助流剂和/或润滑剂,并且其中亲水性骨架形成聚合物是HPMC或两种或多种品级的HPMC的组合。

14. 权利要求1至7中任一项所述的固体分散体或权利要求11至13中任一项所述的缓释组合物用于治疗患有对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的受试者的用途。

15. 根据权利要求14所述的固体分散体或缓释组合物的用途,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症选自:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。

16. 根据权利要求14或15所述的固体分散体或缓释组合物的用途,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症是血管性水肿,例如遗传性血管性水肿。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的固体分散体或缓释组合物的用途,其中治疗是慢性治疗。

18. 一种治疗或预防受试者中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的方法,包括对患有对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的受试者口服施用:

(i) 有效量的权利要求1至7中任一项所述的固体分散体;或

(ii) 有效量的权利要求11至13中任一项所述的缓释组合物;

从而预防或治疗所述受试者的所述病症或疾病。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症选自:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。

20. 根据权利要求18或19所述的方法,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症是血管性水肿。

21. 根据权利要求18至20中任一项所述的方法,其包括长期根据常规给药方案重复施用固体分散体或缓释组合物。

22. 权利要求1至7中任一项所述的固体分散体或权利要求11至13中任一项所述的缓释组合物在制备用于治疗或预防对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的药物中的用途。

23. 根据权利要求22所述的用途,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症选自:皮肤病;眼病;耳部疾病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。

24. 根据权利要求22或23所述的用途, 其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症是血管性水肿。

25. 根据权利要求22至24中任一项所述的用途, 其中药物用于慢性治疗。

包含溶解的缓激肽B2受体拮抗剂的固体组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含具有式(1)的化学结构的缓激肽(BK) B2受体拮抗剂的药物组合物、制备所述组合物的方法以及它们作为药物治疗可从缓激肽B2受体拮抗剂受益的受试者的用途。

背景技术

[0002] 缓激肽(BK)是一种肽类激素,其通过激活内皮细胞参与炎症过程,导致血管舒张、血管通透性增加、产生一氧化氮和调动花生四烯酸。BK还刺激感觉神经末梢,引起灼烧性感觉迟钝。因此,炎症(例如,发红、发热、肿胀和疼痛)的经典参数都可能是BK形成的结果。BK是激肽释放酶-激肽系统的一种短寿命的成分。正常生理条件下循环BK的浓度保持在低水平,病理情况下可能通过称为激肽原的循环糖蛋白前体的酶促降解而迅速增加。两种最有效的激肽-原代谢酶是胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶血浆激肽释放酶和组织激肽释放酶。这些酶的前体通常存在于所有组织中,并由生理或病理生理过程激活。BK B2受体在大多数细胞和组织类型中组成性表达,并在血浆或组织中产生时介导BK的大多数已知作用。大量体内研究表明,阻断BK B2受体的试剂为哮喘、过敏性鼻炎、胰腺炎、骨关节炎、创伤性脑损伤、阿尔茨海默病和血管性水肿等病理病症提供治疗益处。

[0003] 现有技术中已经描述了BK B2受体的许多肽类和非肽类拮抗剂。具有作为BK B2受体拮抗剂活性的喹啉衍生物例如在WO 2014/159637、WO 2010/031589、WO 2008/116620、WO 2006/40004、WO 03/103671、WO 03/87090、WO 00/23439、WO 00/50418、WO 99/64039、WO 97/41104、WO 97/28153、WO 97/07115、WO 96/13485、EP 0795547、EP 0796848、EP 0867432和EP 1213289中公开。然而,如WO 2014/159637中所公开的,这些化合物的许多缺点,包括代谢稳定性低、生物利用度低、形成谷胱甘肽加合物和生物活化(毒性)阻碍了其作为药物的用途。

[0004] 最近,提出了式(1)的化合物作为一种新型的、生物活性的且耐受性良好的BK B2受体拮抗剂(参见例如WO 2019/101906)。虽然这些化合物表现出颇有吸引力的药理学性质,但它们也表现出相当挑战性的物理或物化性质,包括在生理介质中非常差的溶解性。

[0005] 式(1)的化合物也从A.Lesage et al.,Frontiers in Pharmacology,vol.11,19June 2020,doi:10.3389/fphar.2020.00916中已知。该文献描述了化合物的体外药理学特性,但没有公开含有该化合物的任何特定剂型或制剂。

[0006] 已经提出了用于难溶性药物物质的各种制剂技术,然而,为许多具有不利物理和药代动力学特性的新候选药物开发合适的制剂仍然具有挑战性,而至今天许多开发计划失败了。通常已知的制剂技术是固体分散体。D.T.Friesen et al.,Molecular Pharmaceutics,vol.5,no.6,December 2008,1003-1019,doi:10.1021/mp8000793描述了基于羟丙基甲基纤维素乙酸酯的喷雾干燥分散体。这些产品用作构成口服粉末(OPC)制剂或明胶胶囊的填充材料,并旨在使药物在胃肠液中达到过饱和浓度。该文件没有公开将分散体掺入到片剂中,也没有涉及延长的药物释放的剂型。

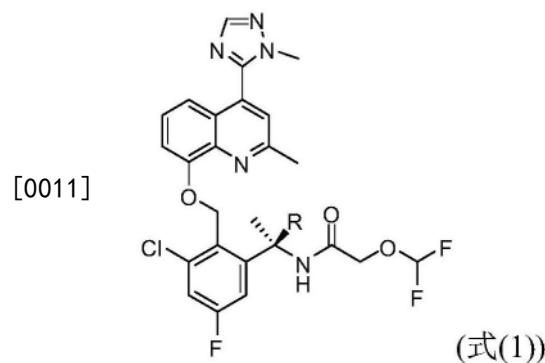
[0007] 需要克服式(1)的化合物的挑战性特性所导致的困难的制剂设计和药物组合物,从而能够有效地口服递送,并在人类受试者中实现显著的全身暴露和生物利用度。还需要含有式(1)的化合物的制剂或药物组合物,从而实现可靠的口服吸收度。还需要提供性能稳定并可通过建立的药物制备技术制备的含有式(1)的化合物的制剂或药物组合物。

[0008] 式(1)的化合物具有非常低的水溶性。这使得开发导致足够和可靠的吸收率、足够生物利用度和有效血浆水平的口服制剂具有挑战性。式(1)的BK B2受体拮抗剂的药效学特性使这些化合物对急性和慢性治疗都极具吸引力,因此需要克服包括水溶性差在内的挑战,并为这些药物开发在急性和慢性疗法中都可行的制剂。

[0009] 本发明的目的是解决上述一个或多个需求。另一个目的是克服现有技术口服递送缓激肽B2受体拮抗剂、例如具有式(1)的化学结构的化合物方面的缺陷、差距和局限性。根据以下说明、示例和专利权利要求,其它目的将显而易见。

发明内容

[0010] 一方面,本发明涉及口服给药的固体分散体,其包含具有式(1)的化学结构的缓激肽B2受体拮抗剂或其盐或溶剂合物:



[0012] 其中R是氘或氢;固体分散体的进一步特征在于其包含无定形式且均匀分散在药学上可接受的聚合物中的BK B2受体拮抗剂。特别地,BK B2受体拮抗剂可以是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺。

[0013] 活性成分分散在其中的药学上可接受的聚合物可以例如是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)或共聚维酮(PVP/PA)。

[0014] 另一方面,本发明涉及包含所述固体分散体的药物组合物,包括缓释组合物。例如,缓释组合物可以是骨架片的形式。

[0015] 另一方面,本发明涉及制备固体分散体的方法,例如基于熔融挤出或喷雾干燥的方法。

[0016] 另一方面,本发明涉及固体分散体或缓释组合物的用途、特别是治疗用途。通常,固体分散体或缓释组合物可用于治疗对缓激肽B2受体调节有反应的疾病或病症。例如,它们有利于治疗血管性水肿(AE),包括遗传性血管性水肿(HAE)、获得性血管性水肿(AAE)、非组胺能特发性血管性水肿、过敏性血管性水肿、药物诱导的血管性水肿或不明原因的血管性水肿。HAE可以是任何类型,包括I型HAE、II型HAE或III型HAE,优选I型HAE或II型HAE。

附图说明

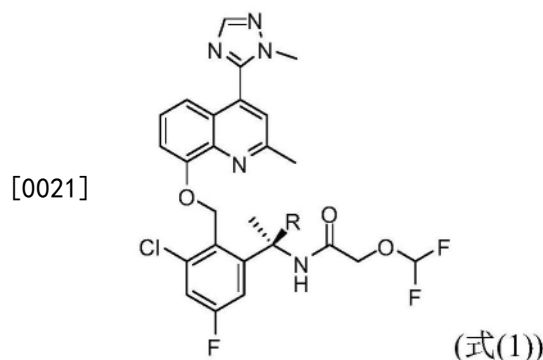
[0017] 图1示出了在空腹条件下健康志愿者中与同一药物的常释胶囊制剂比较的两种不同的缓释骨架片(制剂5.1和5.2,此处称为XR1和XR2)的平均血浆浓度-时间曲线,这两种骨架片包含式(1)的化合物、特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺的固体分散体制剂,此处称为PHA-022121。

[0018] 图2示出了在进食和禁食条件下健康志愿者中包含式(1)的化合物的固体分散体制剂的缓释骨架片(制剂5.1)的平均血浆浓度-时间曲线。

[0019] 图3示出了在进食和禁食条件下健康志愿者中包含式(1)的化合物的固体分散体制剂的缓释骨架片(制剂5.2)的平均血浆浓度-时间曲线。

具体实施方式

[0020] 在第一方面,本发明提供了一种用于口服给药的固体分散体,其包含(a)具有式(1)的化学结构的BK B2受体拮抗剂或其盐或溶剂合物:



[0022] 其中R是氘或氢,和(b)至少一种药学上可接受的聚合物;其中BK B2受体拮抗剂是无定形的并且均匀分散在聚合物中。

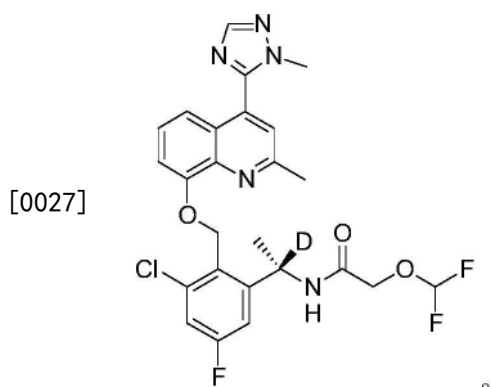
[0023] 发明人发现,所要求保护的式(1)的BK B2受体拮抗剂的固体分散体不仅有效地将这种药理学活性成分快速完全地释放到生理介质中,这对于设计含有所述固体分散体的常释组合物通常是有用的,而且它们还能够显著改善式(1)的化合物从缓释制剂的释放,这是完全出乎意料的。特别地,固体分散体可以实现活性成分的基本完全释放,并减少由外部因素(例如活性化合物从缓释组合物释放到其中的液体介质的pH和组成,例如无论液体介质是水、胃液、肠液或其替代品,例如模拟胃液、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF))引起的释放速率的变化。相比之下,已经发现,当应用于式(1)的化合物时,传统的缓释制剂技术导致不可靠的药物释放、不满意的释放特性和不可预测的吸收速率。

[0024] 在此情况下,固体分散体可理解为一种固体材料,其包含均匀分散在优选无定形聚合物骨架中的化合物,如药物物质。通常,分散的化合物也是无定形态,即非结晶的。例如,分散的化合物可以是分子分散的,或可以以非晶畴的形式分散。

[0025] 发明人提供的固体分散体包含无定形形式的BK B2受体拮抗剂。在通常优选的实施方案中,BK B2受体拮抗剂的无定形形式在数量上占主导。换句话说,即使固体分散体中存在一定量的结晶BK B2受体拮抗剂,无定形形式的量比结晶形式的量大、甚至大得多。在另一个通常优选的实施方案中,固体分散体中包含的BK B2受体拮抗剂的至少约90%、或甚

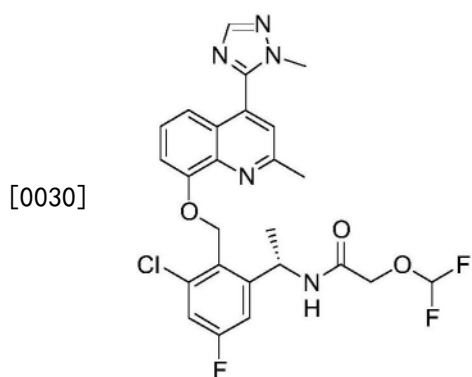
至至少95%或至少99%是无定形的。任选地,所有或基本上所有BK B2受体拮抗剂为无定形式。在此情况下,百分数的基础是固体分散体中BK B2受体拮抗剂的总摩尔量。

[0026] 在式(1)中,R可以选自氢和氘。在一个优选的实施方案或一组实施方案中,R是氘,如下式所示:



[0028] 还可称为(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺(CAS2340111-58-0)或替代地称为N-[(1S)-1-[3-氯-5-氟-2-[[[2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-喹啉基]氧基]甲基]苯基]乙基-1-d]-2-(二氟乙氧基)-乙酰胺的这种化合物是本发明中式(1)的化合物特别优选的示例。应该理解,无论是否具体提及,这种优选也与以下描述中公开的所有其他任选特征或优选组合应用。

[0029] 替代地,在式(1)中,R可以是氢,如下式所示:



[0031] 该化合物也可称为(S)-N-(1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺。

[0032] 式(1)的化合物可以以基本上非电离的形式存在,或者以电离的形式、即以盐的形式存在。此外,它可以可选地是溶剂合物的形式。例如,化合物可以是水合物,例如(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺一水合物。在一个通常优选的实施方案中,式(1)的化合物是非电离的(即不是盐形式)并且R是氘。

[0033] 在另一个实施方案中,固体分散体中式(1)的化合物的状态基本上或甚至完全是非电离的。此外,存在于固体分散体中时式(1)的化合物通常不代表溶剂合物。然而,为避免疑义,当化合物与聚合物和任何其他可选成分组合形成本文公开和要求保护的固体分散体时,化合物可以是溶剂合物的形式。例如,化合物的水合物、例如一水合物,可选地结晶形

式,可用于制备组合物。然而,认为一旦掺入到固体分散体中,它就不再代表结晶材料或水合物。

[0034] 在本发明中,式(1)的化合物也可以称为(生物学或药理学)活性成分、药物物质、活性药物成分(API)等。此外,在另一个优选实施方案中,式(1)的化合物是固体分散体中包含的唯一药物物质。这是在本发明中普遍适用的优选项。

[0035] 如上所述,固体分散体包含BK B2受体拮抗剂分散在其中的至少一种药学上可接受的聚合物。该聚合物可选自适合口服给药并且能够以固体分散体形式含有BK B2受体拮抗剂的聚合物。特别地,聚合物可选自由亲水性中性聚合物和亲水性可阴离子化聚合物组成的组。在此情况下,亲水性是指聚合物在pH在胃肠pH值范围(即pH 1至pH 8之间)的水性介质中表现出至少某种中等的溶解性或溶胀性。中性是指聚合物的水溶液具有近似中性的效果,至少在没有其他溶质的情况下。优选地,中性聚合物也是非离子聚合物。可阴离子化是指聚合物包含在水性介质中溶解时容易去质子化的部分,酸性pH除外。一些可阴离子化的药学上可接受的亲水性聚合物有时也用作抗胃酸或肠溶聚合物。此外,聚合物可选地是非交联的聚合物。

[0036] 根据另一个优选实施方案,BK B2受体拮抗剂无定形且均匀分散在其中的药学上可接受的聚合物是热塑性聚合物,即高温下柔软或可塑而一旦冷却至例如室温再次变为固体的聚合物。热塑性聚合物也可以理解为加热时经历玻璃化转变温度同时保持化学稳定性的聚合物。在一个实施方案中,聚合物是水溶性的(任选pH依赖的)、中性的(例如非离子的或甚至不可电离的)或可阴离子化的及热塑性的。

[0037] 可选择的具体的药学上可接受的聚合物包括羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS或醋酸琥珀羟丙甲纤维素)、聚维酮(PVP)、共聚维酮(PVP/PA)、聚乙二醇(PEG)和聚环氧乙烷(PEO)。这些聚合物中的每一种都可以单独用于形成含有BK B2受体拮抗剂的固体分散体;替代地,可以使用这些聚合物中两种或多种的任何组合,例如HPC与HPMC组合、HPMC与HPMCAS组合、PVP与PVP/PA组合或任何其他组合。

[0038] 在一个优选的实施方案中,药学上可接受的聚合物是HPMCAS。HPMCAS或醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯是亲水性可阴离子化聚合物的示例,其具有pH依赖性溶解度,它在酸性pH下不溶于水,但在中性或碱性pH下可溶于水。HPMCAS可以理解为由乙酸和琥珀酸的混合物酯化的羟丙基甲基纤维素。通常,HPMCAS包含约12%至约28%的甲氧基、约4%至约23%的羟丙基、约2%至约16%的乙酰基和约4%至约28%的琥珀酰基(以干基计算)。HPMCAS是一种示例性的药学上可接受的聚合物,也是一种热塑性聚合物,以及是亲水性和可阴离子化的。各种品级的HPMCAS可供选择,包括HPMCAS-LF,其特征是平均粒径约5 μ m且粘度约3mPa*s。

[0039] 发明人发现,式(1)的BK B2受体拮抗剂不仅与HPMCAS惊人地兼容,它以各种有用的药物物质和聚合物重量比形成固体分散体;还发现相应的固体分散体在化学上和物理上高度稳定;即随时间显示出很少的化学降解且药物物质形成晶体的趋势非常低。还令人惊讶的是,尽管聚合物的pH依赖性溶解度,但式(1)的化合物与HPMCAS的固体分散体表现出非常有用的药物释放特性。

[0040] 在一些优选的实施方案中,本文提供的固体分散体基本上由药学上可接受的聚合

物、特别是HPMCAS和式(1)的BK B2受体拮抗剂、特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺组成。可以使用如上所述的各种药用品级的HPMCAS。在HPMCAS的一些优选实施方案中,乙酰基的含量是约8%至约12%,琥珀酰基的含量是约7%至约15%。这些聚合物品级通常在pH低于约5.5至约6.5的水性介质中是不溶的,在这些pH或高于这些pH是可溶的。在其它一些优选实施方案中,HPMCAS含约9%的乙酰基和约11%的琥珀酰基,在pH约6.0及更高时溶于水(目前可商购,例如以Aqoat® AS-MMP)。此外,平均粒径约200-300 μ m的HPMCAS品级是有利的,但也可以使用更小的粒径。

[0041] 替代地,固体分散体可以包含共聚维酮(PVP/PA)作为药学上可接受的聚合物。已经发现,这种聚合物也能够实现形成含有式(1)的化合物的有利的固体分散体。这些固体分散体也是化学上和物理上稳定的。它们的另一个优点是,就BK B2受体拮抗剂来说,它们能够实现高载药量。

[0042] 共聚维酮,也称为交联聚维酮、PVP/VA共聚物或聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物,通过乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯酯以约6:4的摩尔比自由基聚合获得。典型的分子量为约45000至70000。目前可获得的商业共聚维酮产品的示例包括Kollidon VA 64和Luviskol VA。也可获得具有不同平均粒径的品级。

[0043] 除了上述药学上可接受的聚合物外,固体分散体中可以存在一种或多种其他聚合物。此外,本文要求保护的固体分散体还可以包含表面活性剂。在一个实施方案中,表面活性剂是非离子表面活性剂、特别是选自泊洛沙姆和聚山梨酯的组的非离子表面活性剂。值得注意的是,这些表面活性剂也可以视为聚合物;换句话说,它们也可以起到与药物物质形成固体分散体的聚合物药物载体的作用。它们还用作表面活性剂,因为它们一旦与水等水性介质接触增强固体分散体的润湿性。

[0044] 泊洛沙姆,也称为聚乙-丙二醇共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,是一种多元醇嵌段共聚物,每种都包含夹在两个聚氧乙烯嵌段之间的聚氧丙烯嵌段。可获得具有不同分子量范围和聚氧丙烯和聚氧乙烯嵌段不同分子比的各种品级,例如泊洛沙姆124、188、237、338和407。

[0045] 发明人发现泊洛沙姆188尤其有用。它是一种平均分子量约7680至9510的固体材料,其中聚氧丙烯嵌段平均包含约27个重复单元,聚氧乙烯嵌段平均包含约80个重复单元。特别有利的是泊洛沙姆188与共聚维酮组合。

[0046] 聚山梨酯,也称为聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯,是另一组非离子表面活性剂,可用作本文公开的固体分散体制剂中的赋形剂。可能合适的聚山梨酯的示例包括聚山梨酯20、40、60、65和80,特别是聚山梨酯20,其也称为聚氧乙烯20山梨醇单月桂酸酯,平均分子量为1128,以及聚山梨酯80,其化学名称为聚氧乙烯20山梨醇单油酸酯,分子量为1310。知名的品牌产品系列是Tween。

[0047] 通常,固体分散体中非离子表面活性剂的含量(如果存在)远低于聚合物(例如不代表表面活性剂的亲水性中性或可阴离子化的聚合物)的含量。此外,通常固体分散体中非离子表面活性剂的含量低于活性成分的含量。在一个具体实施方案中,基于固体分散体总重量,固体分散体中非离子表面活性剂的含量为约0.5重量%至约10重量%或约0.5重量%至约5重量%。在另一个具体实施方案中,非离子表面活性剂与聚合物的重量比或如果存在

两种或多种聚合物的组合则与聚合物组合的重量比是约1:100至约20:100或约1:100至约10:100。

[0048] 在一些实施方案中,本文提供的固体分散体基本上由药学上可接受的聚合物(例如HPMCAS或共聚维酮)、式(1)的BK B2受体拮抗剂(特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺)以及可选地非离子表面活性剂(例如泊洛沙姆或聚山梨酯)组成。

[0049] 在一个优选的实施方案中,基于固体分散体总重量,固体分散体的BK B2受体拮抗剂含量为至少约10重量%。如上所述,这也是一个优选的实施方案,其中式(1)的BK B2受体拮抗剂是固体分散体中的唯一药物物质。因此,至少约10重量%的范围也代表固体分散体的优选载药量。

[0050] 根据另一个优选的实施方案,相对于固体分散体总重量,固体分散体的式(1)的BK B2受体拮抗剂的含量为约10重量%。进一步优选的是,基于固体分散体总重量,固体分散体的式(1)的BK B2受体拮抗剂、特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺的含量约10重量%至约50重量%,或约15重量%至约50重量%,或约15重量%至约45重量%。同样,在一个相关的实施方案中,固体分散体的药物含量在上述任何范围内,例如约15重量%至约50重量%,其中式(1)的BK B2受体拮抗剂、特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺代表固体分散体中存在的唯一药物物质。出乎意料的是,当遵循本发明中提供的指导时,对于式(1)的化合物可以实现如此高的载药量,而没有明显的化学或物理不稳定性。

[0051] 在另一个优选的实施方案中,基于固体分散体总重量,固体分散体包含约15重量%至约45重量%、例如约15重量%至25重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂和约55重量%至85重量%、例如约75重量%至85重量%的聚合物HPMCAS。一个相关的实施方案提供了一种固体分散体,其基本上由约15重量%至25重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂和约75重量%至85重量%的HPMCAS组成。例如,固体分散体可以基本上由约20重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂、特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和约80重量%的HPMCAS组成。在其它实施方案中,固体分散体基本上由约25重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和约75重量%的HPMCAS组成;或约30重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和约70重量%的HPMCAS组成,或约35重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和约65重量%的HPMCAS组成。

[0052] 发明人发现,上述范围及药物物质与聚合物HPMCAS的相应重量比产生的固体分散体呈现足够高的载药量而允许有效方便的给药、高产品稳定性和保质期以及希望的释放特性。

[0053] 根据一个替代的优选实施方案,基于固体分散体总重量,固体分散体包含约30重

量%至50重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%的共聚维酮和可选地至多约5重量%的泊洛沙姆、例如泊洛沙姆188。同样,在固体分散体中不存在其他成分的相关实施方案中,提供了一种固体分散体,其基本上由约30重量%至50重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%的共聚维酮和可选地至多约5重量%的泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)组成。例如,固体分散体可以基本上由约40重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂、约58.5重量%的共聚维酮和约1.5重量%的泊洛沙姆188组成。这些实施方案是有利的,它们允许特别高的载药量,同时化学上和物理上稳定,并提供有用的药物释放特性。

[0054] 固体分散体可以以适于口服给药的物理形式提供,或者以适于掺入到适应口服给药的药物剂型(如胶囊或片剂)中的物理形式提供。如果固体分散体设计为这样给药,则其可以以固体单个单元提供,例如便于处理和吞咽的熔融挤出形式。如果需要常释特性,例如在自发性症状的急性治疗中,则这种产品设计可能特别有用。由于在生理介质中溶解性很差的BK B2受体拮抗剂以溶解形式提供,因此其比从通常含结晶形式的活性成分的传统固体剂型释放快得多。

[0055] 此外,发明人惊奇地发现,本文公开的固体分散体不仅用于常释制剂,还用于长时间释放BK B2受体拮抗剂的缓释产品,如将在下面更详细地讨论。对于此类产品,特别有利的是提供粉末或颗粒形式的固体分散体,以促进其掺入到缓释剂量单位、如胶囊或片剂中。

[0056] 因此,在一个优选的实施方案中,发明人提供的固体分散体为粉末或颗粒形式。粉末和颗粒都以多颗粒、即多颗粒形式提供固体分散体。在此情况下,表述“粉末”和“颗粒”简单地理解为是指近似的粒径,其中粉末是指相对细的多颗粒材料,颗粒是指更粗的材料,不管获得这些材料的制造方法如何。换句话说,表述“颗粒”不应狭义地解释为要求使用特定的造粒方法生产相应的颗粒。

[0057] 在另一个方面,本发明提供了一种制备上述固体分散体的方法。在与该方面相关的一些实施方案中,制备固体分散体的方法包括热熔挤出包含BK B2受体拮抗剂和药学上可接受的聚合物的粉末或颗粒混合物的步骤。在一些其他实施方案中,该方法包括喷雾干燥BK B2受体拮抗剂和药学上可接受的聚合物的有机溶液的步骤,或在导致有机溶剂蒸发的条件下将活性成分和药学上可接受的聚合物的有机溶液喷到药学上非活性材料的颗粒上的步骤。同样,在此情况下,BK B2受体拮抗剂是式(1)的化合物,特别是如上所述的优选形式;并且聚合物是BK B2受体拮抗剂均匀分散在其中的至少一种药学上可接受的聚合物。

[0058] 热熔挤出是制药领域中众所周知的一种技术。众所周知,该技术原则上可用于生产熔融挤出物。这包括可能用于热熔挤出的设备,以及一些常见的工艺参数,如温度和螺杆转速(使用螺杆挤出机时)。根据本文提供的关于固体分散体组成的技术指导,并考虑下文所述的工作示例,本领域技术人员将能够毫无困难地制备包含式(1)的活性成分的熔融挤出的固体分散体。

[0059] 热熔挤出将包含式(1)的BK B2受体拮抗剂和至少一种药学上可接受的聚合物的粉末或颗粒混合物转化为挤出物,挤出物代表活性成分均匀且无定形地分散在聚合物中的固体分散体。热熔挤出涉及加热、软化或熔化、混合或均化以及挤出混合物。它也可以描述为一种过程,由此将共混组合物加热和/或压至熔融(或软化)状态,随后迫使其通过孔口,在孔口处挤出的产品(挤出物)形成其最终形状,其中挤出的产品在冷却时固化。共混组合物可以输送通过一个或多个加热区,这通常通过螺杆机构实现。螺杆或一组螺杆可以通过

圆柱形筒体内的变速电机旋转,其中螺杆的外径和筒体的内径之间只有很小的间隙。在这种构造中,在筒体壁处和螺杆螺纹之间产生高剪切力,粉末或颗粒共混物的组分在输送通过挤出机时通过剪切力充分混合和解聚。挤出物是指通过热熔挤出形成的组合物。

[0060] 在一个实施方案中,热熔挤出步骤包括以下子步骤:(i)将式(1)的可选结晶的BK B2受体拮抗剂(或例如其水合物)和药学上可接受的聚合物加入到热熔挤出装置中;(ii)在接近或高于BK B2受体拮抗剂熔点且远低于其分解温度的温度下熔化BK B2受体拮抗剂和聚合物;(iii)混合BK B2受体拮抗剂和聚合物,形成均匀的共混物;(iv)挤出均匀的共混物,形成成形为挤出物的固体分散体。步骤(ii)和(iii)可以同时进行,或者只要式(1)的可选结晶的BK B2受体拮抗剂和聚合物开始熔化,就可以开始步骤(iii)。同样,步骤(i)中的BK B2受体拮抗剂起始材料可以是结晶的,随后在热熔挤出过程中转化为无定形形式。

[0061] 在一个优选的实施方案中,热熔挤出步骤采用粉末或颗粒混合物进行,基于粉末或颗粒总重量,粉末或颗粒混合物包含约15重量%至45重量%、例如约15重量%至25重量%的BK B2受体拮抗剂和约55重量%至85重量%、如约75重量%至85重量%的HPMCAS。在一个相关的实施方案中,将基本上由约15重量%至45重量%或约15重量%至25重量%、例如约20重量%的BK B2受体拮抗剂、特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和约55重量%至85重量%或约75重量%至85重量%、例如约80重量%的HPMCAS组成的粉末或颗粒混合物进行热熔挤出,以获得代表固体分散体的熔融挤出物。在进一步的实施方案中,进行热熔挤出的粉末基本上由约25重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和约75重量%的HPMCAS组成;或由约30重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和约70重量%的HPMCAS组成,或由约35重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和约65重量%的HPMCAS组成。

[0062] 在另一个优选的实施方案中,热熔挤出步骤采用粉末或颗粒混合物进行,基于粉末或颗粒总重量,粉末或颗粒混合物包含约30重量%至50重量%的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%的共聚维酮和可选地至多5重量%的泊洛沙姆(特别是泊洛沙姆188)。在一个相关的实施方案中,粉末或颗粒混合物由约30重量%至50重量%(例如约40重量%)的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%(例如约58.5重量%)的共聚维酮和可选地至多5重量%(例如约1-2重量%)的泊洛沙姆(特别是特别地泊洛沙姆188)组成。为避免疑义,在这些和前面的实施方案中,重量百分数基于进行热熔挤出步骤的粉末或颗粒混合物的重量。

[0063] 在一些优选的实施方案中,选择挤出温度高于相应载体聚合物的玻璃化转变温度(T_g),或者如果使用超过一种载体聚合物,则高于 T_g 最高的载体聚合物的 T_g 。在相关的优选实施方案中,还选择挤出温度高于活性成分的熔融温度。例如,在高于API熔点至少约20°C的温度下挤出将促进药物物质在载体聚合物中的溶解。在其他优选的实施方案中,挤出在高于聚合物的 T_g 至少约20°C的温度下进行。在实践中,挤出机可能具有以不同温度设置的几个温度区;在此情况下,挤出温度应理解为具有最高温度的挤出机区域的温度。

[0064] 如前所述,本文公开的固体分散体也可以使用包括喷雾干燥BK B2受体拮抗剂和聚合物(即式(1)的BK B2受体拮抗剂无定形且均匀分散在其中的至少一种药学上可接受的聚合物)的有机溶液的的步骤的方法制备。在实际的喷雾干燥步骤之前,必须制备式(1)的BK B2受体拮抗剂和聚合物(以及可以可选地掺入的固体分散体的任何其他成分)在药学上适于喷雾干燥过程并且能够完全溶解活性成分和聚合物的有机溶剂中的有机溶液,这可以通过在导致固体溶解的条件下(例如搅拌或高温)将颗粒或粉末状固体加入到有机溶剂中的任何常规方法实现。

[0065] 在此情况下可使用的有机溶剂包括例如甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯及其任何混合物。任选地,溶剂或溶剂混合物可以包含有限量的水。

[0066] 喷雾干燥步骤本身可以描述为在允许有机溶剂蒸发的条件下的雾化。例如,雾化可以通过喷嘴或在转盘中进行。随后可以使用进一步的干燥步骤,例如流化床干燥、真空干燥、托盘干燥、微波干燥、滚筒干燥或双锥真空干燥,以将残留溶剂减少到药学上可接受的水平。通常,喷雾干燥是指使高度分散的液体悬浮液或溶液与足够体积的空气接触并使液滴蒸发和干燥。任选地,将式(1)的BK B2受体拮抗剂和聚合物的有机溶液注入到温热的过滤空气或惰性气流中以蒸发溶剂。干燥的产品颗粒可以输送到收集器,例如旋风颗粒收集器。

[0067] 通常,根据使用的有机溶剂,喷雾干燥步骤在约40°C至150°C或约50°C至150°C的温度(即进口温度)下进行。在一些实施方案中,进口温度是约80°C至120°C。喷雾干燥的出口温度通常更低,例如约40°C至100°C,或40°C至75°C。例如流化床干燥(例如从约室温至约100°C)、真空干燥(例如从约室温至约200°C),例如从约室温至约65°C、例如约45°C。

[0068] 除了依赖热熔挤出或喷雾干燥的方法外,还可以使用其他几种技术或方法制备本文公开的固体分散体。这些方法包括例如低温加工技术、冷冻干燥、流化床包衣、微波辐射、共沉淀、电纺丝、超临界抗溶剂沉淀、喷雾冻凝、载体颗粒的喷涂、熔融团聚等。

[0069] 如前所述,本文公开的固体分散体可以粉末或颗粒的形式提供。粉末和颗粒都以多颗粒、即多颗粒形式提供固体分散体。这种粉末或颗粒可以直接从应用于制备固体分散体的技术获得。例如,如果使用喷雾干燥或涉及喷雾干燥步骤的方法制备固体分散体,则这种方法获得的直接产品已经是粉末或颗粒的形式。任选地,可以进行调节产品的粒径(分布)的后续步骤,例如筛分、研磨或团聚。如果使用包括热熔挤出步骤的方法,则直接从挤出步骤获得的产品通常不是粉末或颗粒,而是较大单元或细长圆柱形棒的形式,随后可以将其切割或造粒而形成更小的单元。用于挤出物切割或造粒的工具可以作为挤出设备的下游模块加入。考虑到希望的粒径如果需要进一步减小,则可以使用独立的后续研磨步骤,任选地随后进行分级步骤,如筛分。

[0070] 在另一个优选的实施方案中,固体分散体为粉末或颗粒形式,并通过包括如上所述的热熔挤出步骤和研磨步骤的方法制备,其中挤出物转化为粉末或颗粒,任选在研磨前进行挤出物切割或造粒的中间步骤。研磨可以使用任何药学上合适的设备进行,例如锤磨机、离心冲击研磨机、喷磨机、球磨机、锥形研磨机、振荡和旋转筛式研磨机,这些只是其中几个示例。可选地,研磨在受控温度和/或冷却和进料下进行。根据研磨方法和所用设备的类型,研磨过程本身可包括研磨颗粒的筛分或分级。替代地,可以在研磨后进行单独的筛分

或分级步骤。可以进行挤出物的研磨,可选地包括后续的筛分步骤,从而实现平均粒径例如约50 μm 至800 μm ,或进一步优选约100 μm 至700 μm 。在此情况下,平均粒径通常是指通过激光衍射测量的粉末或颗粒的D50值。替代地,如果粒径分布以筛分分析表征,则更相关的参数是质量中值筛径,根据一些优选实施方案,其是约50 μm 至800 μm 、或约100 μm 至700 μm 、或约150 μm 至500 μm 。

[0071] 本发明的另一个方面涉及上述固体分散体的用途,特别是如果以粉末或颗粒的形式提供。一般来说,固体分散体可用于制备任何类型的药物组合物,例如通过将固体分散体与可选的药物赋形剂一起掺入到药物剂型中。在一些优选的实施方案中,固体分散体用于口服剂型、特别是用于固体单一单位口服剂型,例如片剂、胶囊(例如两件式硬胶囊)、口腔膜、口服颗粒(例如单一单位小袋或条形包)等。

[0072] 在本发明中,药物组合物应理解为技术上适于作为药物向受试者(例如人类患者)施用的组合物。其符合一般药物标准、例如FDA、PMDA和EMA等监管机构发布的官方药典或指南中可能定义的标准而组成、配制和加工。在一个优选实施方案中,组合物适于口服给药,这意味着例如使用的赋形剂(包括其品级和用量)对于口服使用、特别是对于人类受试者的口服给药是安全的和可接受的。

[0073] 发明人发现固体分散体的独特性质之一是,它们可以有利地用于口服常释组合物以及口服缓释组合物。掺入到常释组合物中,固体分散体能够使式(1)的BK B2受体拮抗剂快速溶出,式(1)的BK B2受体拮抗剂是一种难溶性化合物,其(当以结晶形式提供时)在常用的溶出测试模型中溶解非常缓慢且不完全,在口服剂量单位的包含结晶形式(例如结晶一水合物形式)的BK B2受体拮抗剂的常规常释组合物后,胃肠道的系统吸收较差、不稳定或可变化。因此,与包含结晶形式的药物的常规制剂相比,当在常释组合物中使用时固体分散体用于增加该活性成分的口服生物利用度、降低生物利用度或血浆水平特性的可变性以及实现更快的吸收,从而加速发挥作用。

[0074] 在此情况下,常释组合物或制剂是一种口服药物组合物,设计为在公认的体外溶出模型(包括美国药典(USP)章<711> (“溶出”)中公开的模型)中在30分钟内释放其大部分活性成分。更具体地,常释组合物可以描述为满足主要监管机构制定的标准、特别是溶出接受标准的组合物,例如本领域技术人员通常熟知的适用FDA指南中提供的标准。

[0075] 例如,使用固体分散体的常释口服剂型可以设计为常释片剂。本领域技术人员通常熟知与水接触时迅速崩解的片剂制剂。将BK B2受体拮抗剂作为活性成分以固体分散体的形式掺入不仅确保片剂快速崩解,而且确保其可以快速、完全和可靠地释放溶解形式的活性成分。类似地,固体分散体可以可选地与可能需要的或有用的其他赋形剂一起包含在胶囊、例如硬明胶胶囊或其他两件式胶囊中。

[0076] 此外,固体分散体可用于颗粒制剂中,其例如可以用作所谓的撒剂,因为这些颗粒通常通过撒在半固体食物上(如苹果酱)上施用。特别地,这是一种适合儿科使用的剂型设计。任选地,固体分散体可以作为包衣颗粒提供,其中包衣通常是非功能性包衣并且主要设计用于改善与药物释放无关的产品特性,例如颗粒的外观或可吞咽性。

[0077] 一般来说,包含固体分散体的常释制剂对于急性治疗非常有用,或者作为急性或慢性疾病的按需药物,例如在出现症状或症状严重程度增加的情况下。在“急性治疗”或“按需治疗”中,必须在症状出现后立即阻止其进展,以缓解、减轻或减少至少一种症状的严重

程度和/或持续时间和/或预防其他症状。

[0078] 另一个优选的实施方案涉及上述固体分散体在制备用于BK B2受体拮抗剂的缓释的药物组合物中的用途。发明人发现,尽管固体分散体本身具有药物增溶性质,这不会预期用于长时间提供缓慢的药物释放,但将固体分散体掺入到这种缓释组合物中出乎意料地有利。然而,发现固体分散体与骨架片等缓释制剂技术非常兼容,并允许在例如约8至24小时的长时间内产生缓释特性。此外,当用于缓释制剂时,固体分散体有助于实现可靠的释放特性。此外,发现使用固体分散体缓释制剂与食物对整体暴露的低或中等影响有关(例如由AUC所示),考虑到式(1)的BK B2受体拮抗剂的缓释组合物的溶解度和内在释放行为,与通常预期的相反。

[0079] 正如本文所述,缓释组合物是适于口服给药的任何药物组合物或制剂,其表现出活性成分的缓释。缓释也可称为慢释、延长释放、控释或持续释放,这些仅仅是几个替代表达,但并不限于这些。

[0080] 因此,在另一个方面,本发明涉及一种药物缓释组合物,其包含上文公开的固体分散体。同样,固体分散体所述的优选项和可选特征也适用于此方面。例如,在一个优选的实施方案中,药物缓释组合物中包含的固体分散体包含式(1)的BK B2受体拮抗剂,其中R是氘。作为药物缓释组合物的优选实施方案的另一个示例,组合物包含根据上述任一个优选实施方案的固体分散体,例如包含约15重量%至约45重量%、例如约15重量%至约25重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂(特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺)和约55重量%至约85重量%、例如约75重量%至约85重量%的HPMCAS的固体分散体,或包含约30重量%至约50重量%的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%的共聚维酮和可选地至多约5重量%的泊洛沙姆的固体分散体。

[0081] 关于用于缓释组合物的剂型类型,发明人发现片剂和胶囊特别有利。在一个优选的实施方案中,缓释组合物是骨架片的形式。当用于口服缓释产品时,骨架片是一种药物片剂,其中活性成分(以其本来的形式或以配制的粒子或颗粒的形式掺入)掺入到适于提供缓释的赋形剂骨架中。例如,这种骨架片不同于主要通过缓释包衣实现缓释功能的片剂。缓释骨架片也可以包含包衣,但通常这种包衣对药物释放特性几乎没有影响。例如,所谓的非功能性包衣可以应用于骨架片,这种包衣主要用于改善片剂的外观、方便其处理和吞咽、掩盖味道或降低脆碎度。

[0082] 缓释骨架片的配制技术是本领域技术人员通常熟知的。根据药物释放的主要机制,“可侵蚀骨架片”可以与“不溶性”骨架片区分,后者主要通过从膨胀但完整的骨架中扩散出来而释放其活性成分。在实践中,认为通常同时存在释放机制的组合,一些药物通过扩散释放,而药物的其他部分则因片剂侵蚀而释放。本文所用的侵蚀包括骨架材料的任何逐渐损失,无论损失发生的机制如何。

[0083] 在一个优选的实施方案中,基于骨架片总重量,骨架片包含约10重量%至约60重量%的固体分散体。在进一步优选的实施方案中,骨架片中固体分散体的含量是约15重量%至约50重量%、特别是约20重量%至约40重量%、例如约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%或约40重量%。

[0084] 骨架片可以包含粉末或颗粒形式、例如如上所述的研磨挤出物形式的固体分散

体。发明人惊奇地发现,可以将相对高含量的本文所述的固体分散体掺入到直接压制制备的片剂中,即不需要将可压制性差的材料掺入到片剂中通常所要求的中间造粒步骤。这对于通过热熔挤出然后造粒和研磨制备的固体分散体来说尤其出乎意料,其通常导致压制实性差的颗粒。因此,在一些进一步优选的实施方案中,骨架片包含约15重量%至约50重量%或约20重量%至约40重量%的研磨挤出物形式的固体分散体。

[0085] 除了固体分散体之外,骨架片优选包含其他赋形剂,例如对于片剂压制可能是必要的或有用的,但也用于形成固体分散体粉末或颗粒包埋在其中的骨架。将粉末或颗粒掺入到压制的片剂中可能改变如上所述的固体分散体的某些特性。例如,一旦粉末或颗粒掺入到压制的片剂中,通常表征粉末或颗粒的流动性可能不再存在。此外,即使代表固体分散体的颗粒可以从骨架片中提取出来(有一定技术难度),但粒径相关参数可能不再与固体分散体掺入到片剂中之前相同。在这方面,与包含具有固体分散体的可选或优选特征的固体分散体的骨架片有关的实施方案应理解为也涵盖通过压制掺入固体分散体的粉末或颗粒混合物而从这些混合物可获得的骨架片。

[0086] 如上所述,骨架片包含固体分散体,优选地也包含一种或多种其他赋形剂,例如为了赋予压制性和/或能够形成具有缓释特性的骨架。

[0087] 在一些优选的实施方案中,骨架片包括片剂填料。片剂填料可理解为考虑到片剂压制增强粉末或颗粒混合物的通常加工性的药物赋形剂。片剂填料的功能可能包括稀释剂或填充剂、压制助剂和干粘合剂(通常简称为粘合剂)的功能。片剂填料也称为片剂填料-粘合剂。这种赋形剂可以是化合物或化合物的组合。用于骨架片的可能合适的片剂填料包括但不限于微晶纤维素、淀粉(如玉米淀粉、马铃薯淀粉或预胶化淀粉)、甘露醇、乳糖、山梨醇、纤维素、硫酸钙、磷酸钙(如无水磷酸氢钙)、赤藓醇和碳酸钙。在一个优选的实施方案中,片剂填料包括微晶纤维素。在一个相关的实施方案中,片剂填料由微晶纤维素或微晶纤维素与磷酸氢钙的组合组成,例如微晶纤维素与磷酸氢钙的重量比约1:1的组合。

[0088] 在另一个优选的实施方案中,片剂还包含至少一种赋形剂,其可用于形成能够包埋固体分散体粉末或颗粒并实现活性剂持续释放的骨架。这种赋形剂可称为骨架形成赋形剂。在另一个实施方案中,这种赋形剂是骨架形成聚合物、特别是亲水性骨架形成聚合物。当压制成片剂并与水或水性介质接触时,这种亲水性骨架形成聚合物能够膨胀或胶凝,随后随时间、即在至少几小时内缓慢侵蚀。可用于配制骨架片的可能合适的亲水性骨架形成聚合物的示例包括但不限于羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、纤维素、共聚维酮、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、甲基纤维素、果胶、聚环氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸钾(或钙或钠)、聚维酮、黄蓍胶或黄原胶。在一个优选的实施方案中,骨架片中的亲水性骨架形成聚合物是或包含羟丙基甲基纤维素或两种或多种品级的HPMC的组合。在一个相关的实施方案中,骨架片包含两种或多种亲水性骨架形成聚合物的组合,优选包括羟丙基甲基纤维素。

[0089] 根据进一步的优选实施方案,骨架片包含助流剂和/或润滑剂。同样优选的是骨架片包含亲水性骨架形成聚合物、片剂填料、助流剂和润滑剂的相关实施方案。

[0090] 助流剂是一种赋形剂,通过降低颗粒间摩擦和内聚力来改善粉末或颗粒的流动性。可能合适的助流剂包括但不限于二氧化硅,特别是胶体二氧化硅、无水胶体二氧化硅、

胶溶化二氧化硅、滑石、三硅酸镁或粉状纤维素。在一个实施方案中,助流剂是胶体二氧化硅。

[0091] 在药物片剂压制的情况下,润滑剂可以理解作为一种赋形剂,其减少一方面粉末、颗粒或片剂表面与另一方面压片机模具壁和压片冲头之间的摩擦。因此,润滑剂减少压片模具和冲头的磨损。可能合适的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、聚氧乙烯二醇、硬脂酸铝、硬脂酸钙、山嵛酸钙、蓖麻籽油、滑石粉、苯甲酸钠、单脂肪酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、棕榈酸-硬脂酸甘油酯、氢化棉籽油、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、富马酸和硬脂酸。

[0092] 在另一个实施方案中,如果以粉末或颗粒的形式提供,则固体分散体可用于制备缓释细粒或颗粒。例如,固体分散体(粉末或颗粒)的颗粒可以用能够提供式(1)的BK B2受体拮抗剂的缓释的赋形剂或赋形剂混合物包衣。赋形剂可以通过干粉分层、造粒或团聚或湿包衣(如水性或有机薄膜包衣)施加到固体分散体。一个相关的实施方案涉及包含包埋在或包覆有提供缓释的赋形剂或赋形剂混合物的固体分散体的缓释细粒或颗粒。本领域技术人员通常熟知可能合适的赋形剂和包衣或团聚技术。

[0093] 此外,这种掺入包含式(1)的BK B2受体拮抗剂的固体分散体的缓释细粒或颗粒可有利地用于制备片剂,例如崩解时释放缓释细粒或颗粒的快速崩解片;或用于填充硬胶囊,也称为两件式胶囊,如按需治疗的硬明胶胶囊或由非明胶材料制造的类似胶囊。因此,在一些实施方案中,包含固体分散体的药物缓释组合物是包含缓释细粒或颗粒的片剂或硬胶囊。

[0094] 在一个优选的实施方案中,式(1)的BK B2受体拮抗剂是药物组合物中唯一的活性成分。这在本发明中也应当理解为药物组合物的通常优选。替代地,药物组合物可以包含一种或多种其它活性成分。其它或补充活性成分或活性药物成分优选是在预防或治疗对BK B2受体调节有反应的一种或多种疾病中具有效用的活性剂或活性药物成分,疾病包括选自以下组的疾病:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。例如,本发明的至少一种化合物或药学上可接受的盐可以有利地包含在组合制剂中,组合制剂包括抗生素、抗真菌剂或抗病毒剂、抗组胺剂、非甾体抗炎药、疾病缓解抗风湿药、细胞生长抑制药、具有平滑肌活性调节活性的药物、抗体或上述物质的混合物作为其他或补充活性剂或活性药物成分。

[0095] 缓释组合物还可以根据每剂量单位、即每胶囊或片剂掺入的式(1)的BK B2受体拮抗剂的剂量强度或量来描述。在一些实施方案中,剂量强度为约1mg至约100mg或约5mg至约100mg。在进一步优选的实施方案中,剂量强度为约10mg至约80mg,例如约10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg或80mg。在一些进一步优选的实施方案中,剂量强度为约20mg至50mg,例如约20mg至40mg。对于儿科使用,也可以使用较低的剂量,例如约0.5mg至约5mg。

[0096] 如前所述,发明人发现,与常规制剂技术相比,如本文公开的将包含式(1)的BK B2受体拮抗剂的固体分散体掺入缓释组合物中允许定制临床上有利的缓释特性,例如良好的稳健性和可靠性,以及降低的食物效应,特别是在药物吸收量方面。对于包含使用醋酸羟丙

甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)作为固体分散体载体、即作为其中活性成分无定形且均匀分散在其中的药学上可接受的聚合物的固体分散体的缓释组合物,这一优势尤为明显。不希望受理论束缚,这些释放特性可能与以下事实有关:HPMCAS是一种不溶于酸性介质(如胃液)的聚合物,从而在药物物质在其中显示至少一些可估量溶解性的这种酸性环境中引起缓慢的药物释放(如果有的话);而式(1)的化合物本身特别是在相对中性的介质(例如肠液)中溶解性很差,从而在这种环境中引起相对缓慢的药物释放,使得可以部分补偿对药物释放速率的各种pH依赖性影响。换句话说,包含基于HPMCAS的固体分散体的缓释组合物的设计即使在pH变化的情况下也可以实现药物的受控释放。在一些优选的实施方案中,本文公开的缓释组合物是可选的包衣的单层片剂。单层片剂由单压制片剂层组成,与双层或多层片剂不同。单层片剂的制造通常比两层或多层片剂更具成本效益。单层片剂也可以比具有一个或多个有时用于定制药物释放特性的附加层的片剂更小,因此更容易吞咽。

[0097] 缓释特性,同时也用于描述组合物或制剂在相关生物环境中、即在向受试者施用组合物或制剂后的临床情况下的行为,通常在明确定义的体外模型中测量。本文所用的缓释特性是指缓释组合物的溶出特性。例如,在《美国药典》(USP)章<711> (“溶出”)中,可以找到一些广泛接受的用于测定溶出特性的溶出模型的描述。为了表征本文公开的缓释组合物的溶出特性,例如可以使用USP中描述的装置II (桨装置)。根据一个优选的实施方案,桨的转速可以设置为100rpm。例如,用于溶出测试的介质可以由1000mL pH 6.8的USP磷酸盐缓冲液和0.3% (w/v)的十二烷基硫酸钠组成。

[0098] 在一些优选的实施方案中,包含本文公开的固体分散体的缓释组合物表现出在至少约6小时或至少约8小时、如约8至24小时内释放式(1)的BK B2受体拮抗剂。在另一个优选的实施方案中,缓释组合物在12至24小时内释放BK B2受体拮抗剂,如通过使用USP<711>章的装置II在37°C和100rpm的转速下使用1000mL pH 6.8的USP磷酸盐缓冲液和0.3% (w/v)的十二烷基硫酸钠作为溶出介质并使用片剂沉降篮(如日本沉降篮)将片剂保持在溶出容器的底部区域对组合物进行溶出测试确定的。在此情况下,释放活性成分的12至24小时期间指的是掺入组合物中的活性成分的95%已经释放的时间点落在指定的时间期内。例如,缓释组合物的特征在于在约12小时后或约13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时后达到95%药物溶出的溶出特性。

[0099] 缓释特性或溶出特性也可以根据直到释放(即溶解)约50%掺入药物的持续时间来描述。在一些优选的实施方案中,缓释组合物在约3至10小时内或约4至8小时内、例如在约4、5、6、7或8小时后达到50%溶出。

[0100] 在一些优选的实施方案中,如前所述,缓释组合物的剂量强度为约10mg至80mg,并在约12至24小时内释放式(1)的BK B2受体拮抗剂。还优选的实施方案是缓释组合物为骨架片的形式,其包含基于HPMCAS或掺入HPMCAS的固体分散体,其中片剂的剂量强度为约20mg至40mg,并在约12至24小时内释放。

[0101] 根据本发明的另一方面,本文公开的固体分散体或包含这种固体分散体的缓释组合物可用于治疗患有对缓激肽B2受体调节有反应的任何疾病或病症的受试者。这种疾病包括选自以下组的疾病:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过

敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。换句话说,本发明的一个方面涉及治疗患有对缓激肽B2受体调节有反应的任何疾病或病症的受试者的方法,其中所述方法包括施用如上所述的固体分散体或缓释组合物。类似地,本发明提供了固体分散体或缓释组合物在制备用于治疗对缓激肽B2受体调节有反应的任何疾病或病症的药物中的用途。

[0102] 本文所用的表述“治疗”应解释为包括任何类型的预防性或治疗性治疗。因此,它包括疾病或其复发或与此类疾病或病症相关的任何症状的预防、管理或治疗。治疗包括急性和慢性治疗。

[0103] 在本发明中,慢性治疗是指对疾病或病症的持续治疗,包括长时间、例如在至少一个月或至少三个月内根据常规给药方案重复给药。在其中患者或受试者的状况没有改善的某些实施方案中,长期、即长时间(包括在患者或受试者的整个寿命期间)施用式(1)的化合物,以改善或控制或限制患者或受试者中与疾病或病症相关的症状。在进一步的优选实施方案中,治疗可以是预防性治疗,即在症状发作之前治疗,以预防、延缓或减轻症状的严重程度。预防性治疗可以包括急性和慢性治疗。例如,急性预防性治疗可以包括向有需要的人类患者或受试者口服至少一次治疗有效剂量的式(1)的化合物,从而预防或缓解症状。例如,慢性治疗可以包括在此期间每天施用一个、两个或三个剂量单位。

[0104] 如前所述,根据一个优选的实施方案,提供了一种缓释组合物,其包含式(1)的BK B2受体拮抗剂在聚合物载体中的固体分散体;发明人发现其提供了有利的缓释性能。认为这些特性也使这种缓释组合物特别适合慢性或长期治疗。这些组合物提供的其中一个具体益处是,它们通过每天仅一次或两次给药的方案提供持续有效和耐受的血浆水平。因此,在一些优选的实施方案中,本文公开的固体分散体或缓释组合物用于慢性治疗患有对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的受试者,优选在至少一个月内。在进一步的实施方案中,慢性治疗的特征在于每天一次或两次给药,优选在至少三个月或至少一年的时间内。在一个实施方案中,慢性治疗是终身治疗。

[0105] 为避免疑义,相应的治疗持续时间不要求在整个治疗过程中使用相同的给药方案。例如,如果每日一次给药不足以治疗特定受试者,则方案可以切换为每日两次给药。替代地,在慢性治疗中,每次给药的剂量可以增加。

[0106] 此外,在本发明中,“急性”包括任何非慢性给药方案,例如包含本文公开的固体分散体的组合物或包含固体分散体的常释组合物的单次给药,以及在相对短的时间内(例如至多四周或至多两周)的偶尔或常规给药方案。在一些实施方案中,本发明提供的固体分散体用于对缓激肽B2受体调节有反应的疾病或病症的急性治疗。

[0107] 可以认为以下疾病或病症对缓激肽B2受体调节有反应或至少可能有反应:

[0108] 皮肤病,包括但不限于皮肤老化、皮肤风化(包括压疮)、褥疮、刺激性、敏感性和不美观的皮肤、红斑、皮疹、皮肤水肿、牛皮癣、湿疹、苔癣、细菌、病毒、真菌和寄生虫引起的皮肤感染(包括疖、脓肿、蜂窝织炎、丹毒、毛囊炎和脓疱病)、虱子、疥疮和单纯疱疹、痤疮、皮疹、皮炎(包括特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、神经性皮炎)、辐射损伤、晒伤、瘙痒、疥癣、荨麻疹、牛皮癣、真菌病、组织溃疡、大疱性表皮松解症、伤口(包括异常伤口愈合、烧伤、冻伤、皮肤炎症和毒液引起的水肿)、脱发、头屑、鸡眼、疣和指头脓炎。

[0109] 眼病,包括但不限于炎症性疾病,例如巩膜炎、结膜炎、结膜水肿、虹膜炎、虹膜睫

状体炎、葡萄膜炎、脉络膜视网膜炎,以及疾病,例如视网膜脉络膜循环障碍、细菌性眼部感染、非特异性结膜炎和眼部刺激、早产儿视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变、黄斑变性(包括与年龄相关的黄斑变性,包括湿型和干型),角膜疾病,包括角膜移植排斥、角膜损伤、角膜瘢痕、角膜溃疡、角膜混浊、圆锥角膜、青光眼(优选开角型青光眼)、近视、青光眼、高眼压、眼血管损伤、血管生成、眼部纤维化(例如前囊下纤维化、后囊下混浊、后囊膜混浊、激光手术后角膜混浊、青光眼手术后结膜下瘢痕形成)、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、细菌性眼部感染,包括麦粒肿和睫毛脱落。

[0110] 耳病,包括但不限于梅尼埃病、中耳炎、外耳道炎症和急性听力损失等疾病。

[0111] 口腔、咽喉和呼吸疾病,包括但不限于口腔粘膜和牙龈炎症,包括口疮和口炎、牙周炎、会厌炎、咽炎、喉气管炎、扁桃体炎、普通感冒、咽喉痛、鼻炎(包括季节性过敏性鼻炎或常年性过敏性鼻炎)、鼻出血、任何类型、病因或发病机制的鼻窦炎或选自化脓性或非化脓性鼻窦炎、急性和慢性鼻窦炎和筛窦炎、额窦炎、上颌窦炎或蝶窦炎的鼻窦炎,咳嗽、任何类型或起源的尘肺病,包括例如铝尘肺、煤沉肺、石棉肺、石末肺、铁尘肺、矽肺病、烟尘肺,特别是棉尘肺,支气管炎、咳嗽、气管炎、充血、肺炎、嗜酸性粒细胞性肺浸润、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、特发性肺纤维化和其他纤维化肺部疾病、治疗相关纤维化肺部疾病(例如与辐射、甲氨蝶呤、化疗、胺碘酮或硝基呋喃妥因相关),结节病、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、支气管收缩,任何类型、病因或发病机制的哮喘,或选自以下的哮喘:变应性哮喘、非变应性哮喘、过敏性和非过敏性哮喘、环境因素引起的外因性哮喘、病理生理紊乱引起的内因性哮喘、支气管哮喘、IgE介导的哮喘、特发性哮喘和未知或不明原因特发性哮喘、真哮喘、肺气肿性哮喘、运动性哮喘、职业性哮喘、由细菌、真菌、原生动物或病毒感染引起的感染性哮喘、初期哮喘、婴儿喘息性综合征、支气管高反应性、慢性阻塞性肺病(COPD)、以不可逆、进行性气道阻塞为特征的COPD、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和其他药物治疗引起的气道高反应性恶化、呼吸困难、高氧肺泡损伤、肺气肿、胸膜炎、肺结核、暴露于高海拔地区(即急性高山症,优选高海拔肺水肿(HAPE))、顽固性咳嗽、支气管低反应性。

[0112] 胃肠道疾病,包括但不限于食道炎、胃炎、胃易激性疾病、胃和十二指肠溃疡、肠梗阻、结肠易激性疾病、炎症性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、肠炎、高血压性胃和结肠病、结肠炎、腹膜炎、阑尾炎、直肠炎、由门脉高压、侧支循环或充血引起的胃肠道出血、胃切除术后倾倒综合征、消化不良、腹泻、痔疮、蠕虫病、腹部绞痛和胃肠系统部分绞痛。

[0113] 肝脏、胆囊和胰腺疾病,包括但不限于肝炎、肝硬化、肝纤维化(例如由于病毒(HBV/HCV)感染、毒素(酒精)、脂肪肝、胆汁淤积、缺氧)、门脉高压、肝肾综合征、肝源性水肿、胆管炎、胆囊炎、急性和慢性胰腺炎和胆绞痛等。

[0114] 尿路和肾脏疾病,包括但不限于尿路感染(例如急性和慢性膀胱炎、间质性膀胱炎、刺激性膀胱、膀胱过度活动症、失禁(包括但不仅限于压力性、急迫性和反射性失禁))、良性前列腺增生、慢性肾脏疾病、尿道炎、炎症性肾脏疾病(包括肾小球性肾炎、肾脏肾小球疾病、间质性肾炎、肾盂肾炎)、多尿症、蛋白尿、钠尿、钙尿、水平衡紊乱、电解质平衡紊乱、酸碱平衡紊乱和肾绞痛、肾纤维化、慢性肾移植功能障碍、造影剂引发的肾病。

[0115] 男性生殖器官和女性生殖器官疾病,包括但不限于精子活动能力改变、男性不育、睾丸炎、前列腺炎、前列腺增生、乳腺炎、炎症性骨盆疾病、阴道感染和疼痛、附件炎、阴道炎、软溃疡、梅毒、淋病和卵巢过度刺激综合征。

[0116] 激素系统疾病,包括但不限于月经失调和疼痛、更年期障碍、呕吐、子宫早缩、早产、子宫内膜异位症、子宫内膜炎、肌瘤、先兆子痫。

[0117] 代谢性疾病,包括但不限于糖尿病等疾病,包括非胰岛素依赖性糖尿病、糖尿病视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病肾病和糖尿病神经病变、胰岛素抵抗和糖尿病溃疡,蛋白和嘌呤代谢疾病(例如痛风和脂肪代谢紊乱)、低血糖。

[0118] 心血管疾病,包括但不限于血管通透性、血管舒张、外周循环障碍、动脉循环障碍(包括主动脉瘤、腹主动脉瘤、脑主动脉瘤)、与和败血症相关的高血压和低血压、经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄、动脉粥样硬化(包括动脉粥样硬化斑块破裂)、血管瘤、血管纤维瘤、静脉疾病(如血栓形成、静脉曲张、静脉炎、血栓性静脉炎、静脉血栓形成)、心脏病、充血性心力衰竭、冠心病、类癌综合征、心绞痛、心律失常、炎症性心脏病(包括心内膜炎、心包炎和缩窄性心包炎)、心肌炎、心肌梗死、心肌梗死后综合征、左心室扩张、缺血再灌注后损伤、休克和虚脱(包括脓毒性、过敏性、创伤后和血液动力学休克)、羊水栓塞、全身炎症反应综合征(SIRS),包括手术期间心肺转流引起的SIRS,心肺转流术期间的脓毒症以及内外并发症(包括但不限于硫酸鱼精蛋白逆转肝素后的不良血液动力学影响)。

[0119] 血液病,包括但不限于凝血、弥散性血管内凝血病、出血、出血素质、高胆固醇血症和高血脂症、低血容量性休克、阵发性夜间血红蛋白尿等。

[0120] 淋巴疾病,包括但不限于脾肿大、淋巴管炎、淋巴结炎和腺样体增生。

[0121] 中枢神经系统疾病,包括但不限于中枢神经系统炎症性疾病(包括脑炎、脑膜炎、脑脊髓炎、脑膜脑炎)、脑积水、肌萎缩性侧索硬化症、脊髓创伤、脊髓水肿、神经系统脱髓鞘疾病、多发性硬化症、急性和慢性神经退行性疾病(包括衰老、阿尔茨海默病和帕金森病、神经炎和周围神经病变)、抑郁症、厌食症、焦虑症和精神分裂症、睡眠障碍。

[0122] 脑疾病,包括但不限于促智或认知增强、脑淀粉样血管病、中风、头部和大脑创伤、创伤性脑损伤、脑肿瘤、脑热损伤、脑缺血、脑出血、创伤后和缺血后脑水肿、一般性脑水肿、急性高山症和优选高海拔脑水肿(HACE)、细胞毒性脑水肿、血管源性脑水肿、手术后脑水肿、代谢性疾病相关的脑水肿、血脑屏障或血脑肿瘤屏障通透性增加。

[0123] 肌肉骨骼系统疾病,包括但不限于炎症性肌肉骨骼疾病、关节病、骨关节病、骨性关节炎、关节创伤后或半月板或髌骨损伤或韧带撕裂后关节相对长时间固定软骨疏松症,任何类型、病因或发病机制的类风湿性关节炎(包括急性关节炎、急性痛风性关节炎、慢性炎症性关节炎、退行性关节炎和传染性关节炎、莱姆氏关节炎、增殖性关节炎、脊椎关节炎、脓毒性关节炎、银屑病关节炎、慢性多关节炎)、风湿病、干燥综合征、腰痛、脊椎炎、脊椎关节炎、强直性脊柱炎、骨髓炎、扭伤、腱鞘炎、炎症引起的骨吸收、骨折等、骨质疏松、肌肉骨骼疼痛和硬化、椎间盘综合征。

[0124] 过敏性疾病,包括但不限于一般过敏反应、食物过敏、过敏性休克、过敏性接触性超敏反应、过敏性皮肤反应、过敏性哮喘、春季结膜炎和季节性或常年性过敏性鼻炎等。

[0125] 疼痛,包括但不限于中枢和外周介导的疼痛、血管痛、内脏痛、炎症介导的疼痛、神经痛、牵涉痛、伤害性痛、反射性痛、心身疼痛、急性疼痛(如由骨骼、肌肉、组织、软组织、器官的急性损伤、创伤或手术引起的急性疼痛)、昆虫叮咬后的疼痛、中风后疼痛综合征、术后疼痛、进行性疾病相关疼痛,慢性疼痛(如由神经性疼痛引起的(包括但不限于复杂性区域性疼痛综合征、灼痛、morbus sudeck、反射性交感神经营养不良、糖尿病周围神经病变、带状

疱疹后神经痛、三叉神经痛、癌症相关疼痛、类风湿性关节炎相关疼痛、骨关节炎、腱鞘炎、痛风、经期痛和心绞痛、纤维肌痛、眼部疼痛、背部疼痛、头痛、集群性头痛、偏头痛、可能与急性炎症或慢性炎症有关的炎症性疼痛)。炎症性疼痛包括但不限于神经性疼痛、缺血性疼痛、关节炎引起的疼痛、急性或慢性炎症引起的肌肉疼痛、慢性或急性炎症引起的神经痛、痛觉过敏。还有化疗诱导的周围神经病变、痛觉过敏、阿片类药物诱导的痛觉过敏和发烧。此外,本发明的化合物可用作全身麻醉和监测麻醉期间使用的镇痛剂。

[0126] 传染病,包括但不限于由细菌、病毒、真菌、寄生虫、原生动物、朊病毒或分枝杆菌感染介导的疾病。特别地,本发明可用于治疗由链球菌、大肠杆菌、沙门氏菌、葡萄球菌、克雷伯菌、莫拉克斯氏菌、嗜血杆菌和耶尔森菌引起的细菌感染。属于本发明范围内的细菌感染的示例包括但不限于鼠疫、败血症、流行性斑疹伤寒、食物中毒、破伤风、猩红热、百日咳、白喉等疾病。属于本发明范围内的病毒感染的示例包括但不限于例如水痘和带状疱疹、艾滋病、流感、天花和儿童疾病(例如麻疹、风疹、腮腺炎、急性脊髓前角灰质炎等疾病。本发明可用于治疗由曼氏血吸虫、粉尘螨(*Dermatofagoides farinae*)引起的原生动物和寄生虫感染,及疟原虫诱导的疟疾。本发明范围内的朊病毒感染的示例包括但不限于牛海绵状脑病(BSE)、克雅氏病和库鲁病、登革热、出血热等疾病。

[0127] 炎症性疾病,包括但不限于急性期反应、局部和全身性炎症以及由无论其类型、病因或发病机制的其他疾病以及由本申请中规定的炎症性疾病引起的炎症。

[0128] 损伤:在本申请中,术语“损伤”包括但不限于多发性创伤、头部创伤、肺部损伤、外部、内部和手术伤口。

[0129] 免疫学疾病,包括但不限于感觉过敏、自身免疫性疾病、移植中的移植排斥、移植毒性、肉芽肿性炎症、组织重塑、重症肌无力、免疫抑制、免疫复合物病、抗体产生过多和过少、血管炎、移植物功能延迟、狼疮等。

[0130] 癌症,包括但不限于实体瘤癌症,包括乳腺癌、肺癌(非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、前列腺癌、口腔和咽(唇、舌、口、咽)癌、食道癌、胃癌、小肠癌、大肠癌、结肠癌、直肠癌、胆囊癌和胆道癌、胰腺癌、喉癌、肺癌、骨癌、骨肉瘤、结缔组织癌、皮肤癌(包括卡波西综合征)、黑色素瘤和皮肤转移癌、表皮样癌、基底细胞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱、输尿管和尿道癌症、肾癌、眼癌、大脑和中枢神经系统癌症、脑假瘤、肉瘤、肉样瘤、甲状腺癌和其他内分泌腺癌(包括但不限于类癌瘤)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、血液系统恶性肿瘤,包括白血病,淋巴瘤,包括淋巴细胞性、粒细胞性和单核细胞性淋巴瘤,肿瘤侵袭、转移、腹水、肿瘤生长和血管生成。

[0131] 遗传性疾病,包括但不限于遗传性血管性水肿和血管神经性水肿、软骨钙质沉着症、亨廷顿病、粘稠液阻塞症等疾病。

[0132] 本文所用的水肿包括但不限于全身性水肿以及由炎症引起的水肿、因子XII缺乏引起的水肿,其他药物、例如药物引起的血管性水肿,包括但不限于血管紧张素转换酶抑制剂引起的血管性水肿、感染、烧伤、损伤、创伤、冻伤、手术、扭伤、骨折、暴露于高海拔(例如,高海拔肺水肿(HAPE)和高海拔脑水肿(HACE))、遗传性、自身免疫性和其他疾病和病症,特别是但不限于本申请中规定的那些疾病,压力引起的肠道水肿(明显肿胀)。已知形式的血管性水肿(AE)包括遗传性血管性水肿(HAE)、获得性血管性水肿(AAE)、缓激肽介导的非组胺能特发性血管性水肿、过敏性血管性水肿和药物诱导的血管性水肿。HAE可以是任何类

型,包括I型HAE、II型HAE或III型HAE。

[0133] 毛细血管渗漏综合征,包括但不限于败血症、烧伤、过敏、药物/毒素诱导疾病、器官移植和IL-2细胞因子治疗中的全身性毛细血管渗漏综合征。

[0134] 在另一个优选的实施方案中,固体分散体或缓释组合物用于治疗AE,包括HAE、AAE、缓激肽介导的非组胺能特发性AE、过敏性AE和药物诱导的AE。AE是皮肤或粘膜下皮肤和组织下层肿胀的区域。面部、嘴唇、舌头、四肢、生殖器、胃肠道粘膜、泌尿生殖器区域和气道可能出现使人衰弱且经常疼痛的肿胀。这通常与荨麻疹有关,荨麻疹是上层皮肤内的肿胀。其特征是肿胀反复发作,发作通常在几分钟到几小时内。预测下一次血管性水肿发生的地点和时间是不可能的。患者可能每月发作一次,但也有患者每周发作或每年仅发作一两次。

[0135] 在一些优选的实施方案中,固体分散体或缓释组合物用于治疗任何类型的HAE,包括I型HAE、II型HAE或III型HAE,优选I型HAE或II型HAE。HAE是一种严重肿胀反复发作的疾病。肿胀通常影响手臂、腿部、面部、肠道以及气道。如果肠道受到影响,可能会出现腹痛和呕吐。气道肿胀可能导致支气管阻塞和呼吸困难。急性发作通常持续数天,且HAE患者的发作频率约为每两周一次。

[0136] 缓释组合物在AE、例如遗传性血管性水肿(HAE)和获得性血管性水肿(AAE)、特别是I型HAE或II型HAE的慢性治疗中特别有利。如前所述,它对患者友好,因为它只需要每天施用一剂,或者每天施用两剂。鉴于缓释特性对pH变化和食物存在的稳健性,这些组合物适合数月甚至数年的长期治疗。

[0137] 本发明的其他方面、实施方案、任选特征和优选将在示例和权利要求的基础上变得清楚。

[0138] 其它定义

[0139] 为了清楚起见,给出了说明书和权利要求中所用术语的一些其它定义。除非上下文要求不同的含义,否则应使用这些定义来确定相应表达的含义。

[0140] 术语“一”并不排除复数,即单数形式“一”、“该”应理解为包括复数对象,除非上下文明确指示或另有要求。换言之,本发明的单数特征或限制都应包括相应的复数特征或限制,反之亦然,除非另外明确规定或上下文明确暗示。因此,除非另外定义,否则术语“一”、“该”和“至少一个”或“一个或多个”具有相同含义。例如,“一种成分”包括各种成分的混合物等。

[0141] 术语“大约”或“约”将补偿制药工业中允许的和制药产品固有的变化性,例如由于制造变化和/或时间引起产品降解而导致的含量差异。该术语允许任何变化,在药物实践中,这些变化将允许被评估的产品在受试者中视为与所要求保护的产品的所述强度具有生物等效性。

[0142] 术语“活性剂”、“治疗剂”、“活性药物成分(API)”、“活性成分”、“药物”、“生物活性剂”同义地使用,指的是对不期望的疾病具有药物活性的化合物或化合物组合。

[0143] 术语“组合物”是指任何类型的组合物,其中可以掺入特定的成分,任选与任何其他成分一起。

[0144] 术语“化合物”是指化学物质,它是由具有基本相同化学结构和性质的分子组成的材料。对于小分子化合物,分子在其原子组成和结构构型方面通常是相同的。对于大分子或

聚合物化合物,化合物的分子高度相似,但并非所有分子都必须相同。

[0145] 术语“包含”以及类似表达应在开放和包容的意义上解释为“包括但不限于”。

[0146] 与属性或数值相关的术语“基本上”、“大约”、“近似”、“大体上”等包括精确属性或精确数值,以及通常认为属于相关技术领域可接受的正常范围或变化的任何属性或数值。例如,“基本上无水”指组合物中不含有意添加的水,但不排除残留水分的存在。

[0147] 术语“基本上由……组成”是指除所列成分外未添加其他成分的组合物或剂型。然而,可能存在非常少量的其他材料,例如材料固有杂质,或赋形剂供应商添加的少量添加剂。此外,当提及例如“基本上由A、B、C和可选地D组成”时,指的是除A、B、C和D之外,没有添加其他组分到组合物或剂型中,其中D是所述组合物或剂型的可选(即非强制性的)组分。

[0148] 术语“基本上不含”是指组合物含有少于功能量的相应成分,通常少于1重量%,优选少于0.1重量%或甚至0.01重量%,并且包括0重量%的相应成分。

[0149] 以下示例进一步说明了本发明的一些方面,然而其不应理解为限制本发明的范围。

[0150] 示例

[0151] 式(1)的化合物如WO 2019/101906中所述制备,必要时符合良好生产规范(GMP)规定。

[0152] 示例6和7报告的研究根据相应的方案、实验动物科学的现行指南和建议、人用药品技术要求国际协调会(ICH)的现行临床试验管理规范(GCP)指南以及开展动物和临床试验的适用监管和国家特定政府规则(包括关于保护受试者和知情同意的规则以及透明性要求)进行。在研究开始前,机构审查委员会(IRB)或独立伦理委员会(IEC)审查并批准了所有试验方案、研究人员的合适性、设施和方法以及用于获得和记录试验受试者知情同意书的材料。对于这项研究,根据指令2003/94/EC附录13,由有资质的人员对研究药物,即式(1)化合物最终放行;研究药物标签包含符合适用监管要求的信息。根据GMP实践指南、国际协调会议(ICH)、药品临床试验管理规范(GCP)和适用的当地法律/法规,试验药物在临床场所由药剂师负责进行包装、贴标签和放行。

[0153] 示例1:通过真空熔融压制制备的固体分散体

[0154] 通过真空熔融压制制备了两种固体分散体组合物。第一种组合物称为HME1,由40重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺、58.5重量%的共聚维酮(Kollidon®VA64)和1.5重量%的泊洛沙姆188组成。第二种组合物称为HME2,由20重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和80重量%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AQOAT®AS-MMP)组成。

[0155] 活性成分(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺以粉末形式的结晶一水合物提供。将实测量的活性成分和载体在振动混合器(Turbula®)中混合4分钟。

[0156] 随后,将实测量的粉末混合物转移到配备有圆盘成型工具(Meltrep Disc Tool)的实验室规模的真空压制成型装置(VCM Meltrep)中,并在-1.0巴的真空下成型为圆盘。对于HME1,真空压制成型在200°C的温度下进行,加热时间为5分钟,冷却时间为2分钟,冷却

空气压力为2.5巴。对于HME2,真空压制成型在180°C的温度下进行,加热时间为5分钟,冷却时间为5分钟,冷却空气压力为3.0巴。通过这两种组合物,获得了透明淡黄色圆盘。

[0157] 用研钵和研杵压碎圆盘用于进一步评估。首先,通过HPLC分析证实药物含量在理论含量的90%至110%范围内。此外,通过差示扫描量热法(DSC)和X射线粉末衍射(XRPD,也称为粉末X射线衍射或PXRD)评估了药物物质的结晶状态。DSC热分析图没有显示活性成分的熔点(约111°C),只能观察到聚合物的T_g。XRPD分析表明没有残留结晶度。因此,结论是样品代表包含仅无定形、完全溶解状态的活性成分的固体分散体。

[0158] 示例2:通过喷雾干燥制备的固体分散体

[0159] 通过喷雾干燥制备了四种固体分散体组合物,分别命名为SDD1至SDD4,每种由25重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和75重量%的载体聚合物组成。SDD1的载体聚合物是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AQOAT®AS-MMP)、SDD2的是2910USP型羟丙甲纤维素(Methocel®E3)、SDD3的是共聚维酮(Kollidon®VA64)且SDD4的是聚维酮K-30。

[0160] 对于每种组合物,将实测量的活性成分和相应的载体聚合物溶解在二氯甲烷(DCM)和甲醇(比例4:1(w/w))的混合物中。然后使用实验室规模的喷雾干燥器(Büchi B290)使用下表1中列出的参数进行喷雾干燥。

[0161] 表1

	参数	值
	喷嘴	2-流体喷嘴, 1.5 毫米盖, 0.7 毫米喷头
[0162]	玻璃器皿	高效旋风分离器
	雾化空气流速	40 L/min
	溶液进料	7-12 g/min
	进口温度	57-58°C
	出口温度	35-36°C
	风机(抽风机)	100%
	洗液	DCM/甲醇(4: 1 v/v)

[0163] 喷雾干燥过程产生的粉未经收集并经过二次干燥步骤,在40°C和-26.5mm Hg的真空下真空干燥20小时。

[0164] 使用调制差示扫描量热法(mDSC)、XRPD和热重分析(也称为热解重量分析,TGA)对所获得的样品进行评估。XRPD和mDSC数据均证实,四个样品都是无定形的,不含任何可检测水平的结晶材料。TGA热分析图显示SDD4样品的重量损失步骤的斜率出现拐点,表明样品中残留了少量溶剂。总体而言,所有样品都证实代表均匀的固体分散体,其包含无定形形式且完全溶解在载体聚合物中的活性成分。

[0165] 喷雾干燥的固体分散体SSD1至SSD4的样品在高温(40°C)下储存,并在三周后通过XRPD重新测试。结果,所有样品都是无定形的且不含晶体含量。

[0166] 示例3:通过热熔挤出制备的固体分散体

[0167] 与基本上由20重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-

1H-1,2,4-三唑-5-基) 喹啉-8-基氧基) 甲基) 苯基) 乙基) -2-(二氟甲氧基) 乙酰胺和80重量%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AQOAT® AS-MMP)组成的HME2(见示例1)相同的组合物通过热熔挤出制备固体分散体。将包含结晶活性成分和载体聚合物的粉末共混物筛分通过孔径宽度500 μm 的筛子。然后使用配备1.5mm模具的双螺杆挤出机(Leistritz ZSE 12HP-PH)挤出共混物。捏合区的最高温度在145至165 $^{\circ}\text{C}$ 范围,但模具区的温度设定为200 $^{\circ}\text{C}$ 。获得略带棕色的透明挤出物,并用造粒机造粒。随后,使用锤磨机分两级研磨颗粒,第一级的筛孔尺寸为1000 μm ,第二级的筛孔尺寸为400 μm ,研磨速度为6500rpm。然后,通过激光衍射(Mastersizer®)对粒径分布进行表征。对于两个研磨批次,平均粒径D50分别为262.3 μm 和249.1 μm 。在筛分分析中,发现分别66.2重量%和61.7重量%的研磨颗粒处于180 μm 至355 μm 的筛分粒度级中。

[0168] 使用与上述相同的热熔挤出、造粒和研磨工艺但在最后的研磨步骤中使用筛孔尺寸为200 μm 的锤磨机制备了另一批相同的组合物(HME2)。结果,通过筛分分析确定的平均粒径D50约为100 μm ,即在63 μm 至125 μm 范围。

[0169] 将HME2固体分散体的样品储存在增加的温度(40 $^{\circ}\text{C}$)下以测试其化学和物理稳定性。通过HPLC对药物含量和杂质进行定量。采用XRPD检测结晶状态的变化(如果有的话)。测定结果提供在下表2中。它们表明,固体分散体中的活性成分是高度化学稳定的,并且保持无定形形式。

[0170] 表2

	时间	开始	3 个月	6 个月	6 个月
[0171]	温度	-	40 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	40 $^{\circ}\text{C}$
	测定*(重量%)	98.5	99.5	98.4	98.3
	总杂质(重量%)	0.85	0.89	0.94	0.93
[0172]	结晶度	无	无	无	无

[0173] *100%是指样品中API的理论含量。

[0174] 示例4:包含固体分散体的常释制剂

[0175] 根据示例1,通过真空熔融压制制备固体分散体制剂HME1,并如示例3所述通过热熔挤出和随后的研磨制备固体分散体HME2。此外,如示例2所述制备固体分散体SDD1和SDD3。然后将四种固体分散体中的每一种与其它赋形剂混合,并使用实验室规模的压片机(Kilian Styl'One Evolution,单冲压片机模拟器)压制成150mg重量的片剂。这些片剂(4.1至4.4)的成分如表3所示。值得注意的是,其它赋形剂不包括亲水性骨架形成聚合物。

[0176] 表3

[0177]	片剂制剂	4.1	4.2	4.3	4.4
	固体分散体类型	HME1	HME2	SDD1	SDD3
	成分(每单位)	[重量%]	[重量%]	[重量%]	[重量%]
	固体分散体	5.0	10.0	8.0	8.0
	乳糖一水合物(Tabletose® 70)	66.0	62.0	64.0	64.0
	微晶纤维素(Avicel® PH-102)	26.0	25.0	25.0	25.0
	交联聚维酮(Kollidon® CL)	2.0	2.0	2.0	2.0
	胶体二氧化硅(Aerosil® 200)	0.5	0.5	0.5	0.5
	硬脂酸镁(Ligamed® MF-2-V)	0.5	0.5	0.5	0.5
总计		100.00	100.00	100.00	100.00

[0178] 示例5:包含固体分散体的骨架片

[0179] 如示例3所述制备固体分散体组合物HME2,并将其掺入到组成如表4所示的两种骨架片制剂(5.1和5.2)中。

[0180] 表4

[0181]	骨架片制剂	5.1 20 mg API		5.2 40 mg API	
	成分(每单位)	[mg]	[重量%]	[mg]	[重量%]
	HME2	100.00	27.78	200.00	31.25
	羟丙甲纤维素 2208 型 (Methocel™ K100LV DC2)	95.00	26.39	-	-
	羟丙甲纤维素 2910 型 (Methocel™ E4M)	-	-	150.00	23.44
	羟丙甲纤维素 2208 型 (Methocel™ K100M DC2)	-	-	40.00	6.25
	微晶纤维素(Avicel® PH-102)	80.00	22.22	120.00	18.75
	二水磷酸氢钙(Emcompress®)	80.00	22.22	120.00	18.75
	胶体二氧化硅(Aerosil® 200)	2.00	0.56	4.00	0.63
[0182]	硬脂酸镁(Ligamed® MF-2)	3.00	0.83	6.00	0.94
	总计	360.00	100.00	640.00	100.00

[0183] 如上文详细所述,这些制剂中的羟丙甲纤维素代表亲水性骨架形成聚合物。微晶纤维素和二水磷酸氢钙用作片剂填料,胶体二氧化硅主要用作助流剂,硬脂酸镁主要用作润滑剂。

[0184] 将称重的原料在滚筒式搅拌机(Turbula® 2F)中在几个后续步骤中混合:首先,将研磨的挤出物、填料和亲水性骨架形成聚合物混合,然后加入助流剂并混合,最后加入润滑剂并混合。使用15kN至40kN范围的主压制力,在实验室规模的单冲药物压片机(Kilian Styl' One Evolution)上将所得粉末混合物压成白色至灰白色椭圆形、双凸形带褐色斑点的片剂(17mm×7.2mm)。据观察,即使没有造粒步骤,研磨的挤出物也容易在相应的粉末混合物中压制。片剂的平均厚度为约5.7mm,平均抗碎性为约110N至170N,脆碎度为约0.2重量%至0.7重量%。分析(HPLC-UV)表明,药物含量在标记含量的90%至110%的可接受范围

内。总杂质低于1.0%。

[0185] 根据欧洲药典2.9.3/美国药典<711>,使用装置II (桨装置)通过溶出测试对样品5.1和5.2的片剂的药物释放特性进行了表征。溶出介质为1000mL USP磷酸盐缓冲液,pH 6.8,含0.3% (w/v) 十二烷基硫酸钠。桨的转速设定为100rpm。采用日本沉降篮防止片剂漂浮。每隔一段时间取出样品,并通过HPLC对其API浓度进行分析,由此计算药物的溶出量。溶出特性如表5所示。

[0186] 表5

	骨架片制剂	5.1 20 mg API	5.2 40 mg API
	取样时间(分钟)	溶出的 API	溶出的 API
[0187]	0	0.0 %	0.0%
	60	14.5%	18.0%
	120	25.4%	24.2%
	180	35.4%	30.3%
	240	44.4%	36.7%
	360	60.8%	50.4%
	480	75.9%	63.9%
	600	90.5%	76.1%
	720	99.1%	89.1%
	840	103.4%	93.9%
	960	104.3%	98.4%
	1080	103.9%	100.5%
	1200	104.0%	102.3%
	1320	104.0%	102.3%
	1440	104.4%	103.1%

[0188] 如测试结果所示,含有式(1)的BK B2受体拮抗剂的固体分散体的骨架片能够在长时间内、例如约12小时或甚至更长时间内实现活性成分的缓释。骨架片5.1在体外表现出比片剂5.2更陡峭的溶出曲线。

[0189] 示例6:人体PK研究

[0190] 在一项临床I期研究中,在禁食和进食(高碳水化合物高脂肪(HCHF)膳食)条件下,评估了单次给药后骨架片5.1和5.2的基本药代动力学特性,并将其与常释胶囊进行了比较。这项研究设计为随机五期交叉研究,有10名健康志愿者。表6列出了研究中得到的关键PK参数。

[0191] 表6

参数	5.1 禁食	5.2 禁食	SMEDDS (禁食)	5.1 进食	5.2 进食
C _{max} (平均)[ng/mL]	89.8	111	272	128	160
-C _{max} 的 SD[ng/mL]	31.8	46.1	130	50.1	76.8
-C _{max} 的 CV[%]	35.4	41.5	47.8	39.1	48.1
C _{24h} (平均)[ng/mL]	9.1	40.3	3.7	9.4	35.4
-C _{24h} 的 SD[ng/mL]	6.9	25.5	4.2	8.3	36.1
[0192] -C _{24h} 的 CV(%)	76.0	63.3	112.2	88.3	101.9
t _{max} (中值)[h]	4.0	9.0	1.0	6.0	11.0
AUC _{0-24h} (平均)[ng*h/mL]	753	1427	896	941	1586
-AUC _{0-24h} 的 SD[ng*h/mL]	314	644	510	565	795
-AUC _{0-24h} 的 CV[%]	41.7	45.1	56.9	55.2	50.2
AUC _{inf} (平均)[ng*h/mL]	867	1896	937	1028	1955
-AUC _{inf} 的 SD[ng*h/mL]	408	899	556	572	1209
-AUC _{inf} 的 CV[%]	47.0	47.4	59.3	55.6	61.9

[0193] 数据表明,如t_{max}值所示,骨架片制剂在体内表现出缓释特性。与样品5.1(见示例5)相比,在禁食和进食条件下,在体外释放活性成分的时间更长的样品5.2还导致体内t_{max}的延迟。非常值得注意的是,骨架片整体药物暴露量表现为常释制剂(参见AUC_{inf}值),从其可以得出结论,尽管其物理性质不利,但活性成分即使从肠道的更远端区域也能可靠地释放和吸收。

[0194] 图1至图3示出了相应制剂的平均血浆浓度随时间的曲线:图1描述了空腹状态给药后的血浆曲线,而图2和图3分别示出了骨架片5.1(图2)和骨架片5.2(图3)在进食状态vs空腹状态下给药后的平均血浆曲线的比较。随后的模拟研究证实了这两种测试的骨架片制剂的PK特性对于使用每日一次或每日两次给药方案的连续治疗的有用性。SMEDDS制剂是指包含活性成分的常释软明胶胶囊,活性成分配制为自微乳化药物递送系统(SMEDDS),通过该系统施用剂量20mg的API作为对照。

[0195] 示例7:猴PK研究

[0196] 在雄性食蟹猴中测试了含固体分散体的片剂制剂4.1至4.4,以评估其体内生物药物性能。为此,将它们放入0号硬明胶胶囊中。在给药前,用针刺穿每个胶囊10次。为了进行比较,服用装在硬明胶胶囊中的相同活性成分(65mg/mL)的液体自微乳化药物递送系统(SMEDDS)。活性成分的实际给药剂量为每剂2.6mg至2.9mg。

[0197] 该研究设计为三期交叉研究。结果表明,各制剂以DN AUC表示的剂量标准化(DN)全身暴露量并没有差异。除如此高的口服生物利用度外,最大血浆浓度C_{max}和达到最大血浆浓度的时间t_{max}也表明对于常释产品和急性治疗固体分散体的稳定性。同时,值得注意的是,含有以HPMCAS作为载体聚合物的固体分散体HME2的片剂4.2在达到最大血浆浓度方面显示出延迟,即t_{max}值增加,这表明与其pH依赖性水溶性特性一致的延迟释放。表7列出了研究中得到的关键PK参数。

[0198] 表7

[0199]

PK 参数	4.1	4.2	4.3	4.4	SMEDDS
DN Cmax(平均)[ng/mL]	29.3	16.2	48.8	38.3	40.9
-DN Cmax 的 SD[ng/mL]	21.3	4.9	28.8	25.3	17.3
tmax(中值)[h]	2.0	4.0	2.0	2.0	1.0
DN AUC _{last} (平均)[ng*h/mL]	83.8	85.2	119.3	93.7	93.3
-DN AUC _{last} 的 SD[ng*h/mL]	19.9	19.9	66.6	25.6	24.6

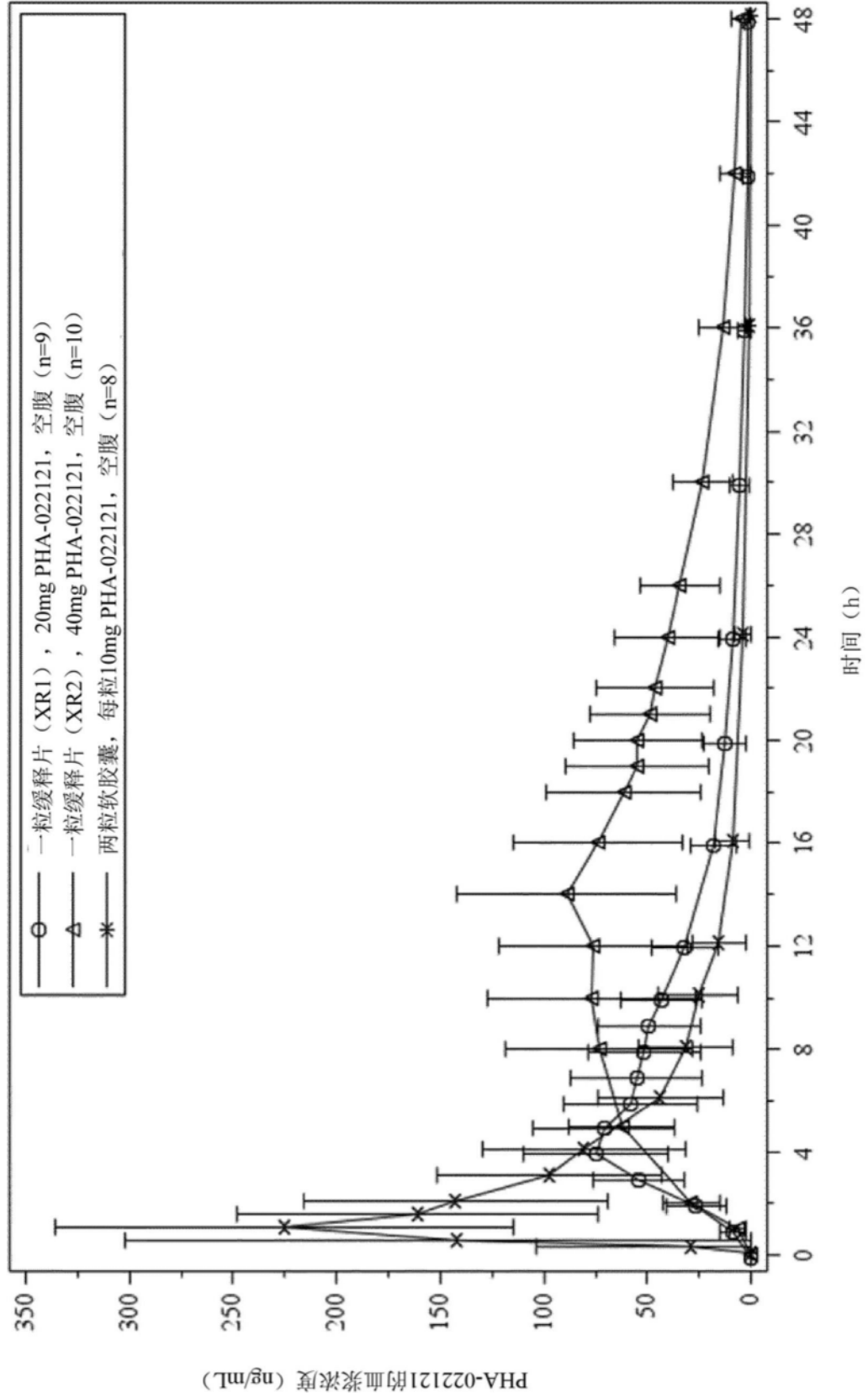


图1

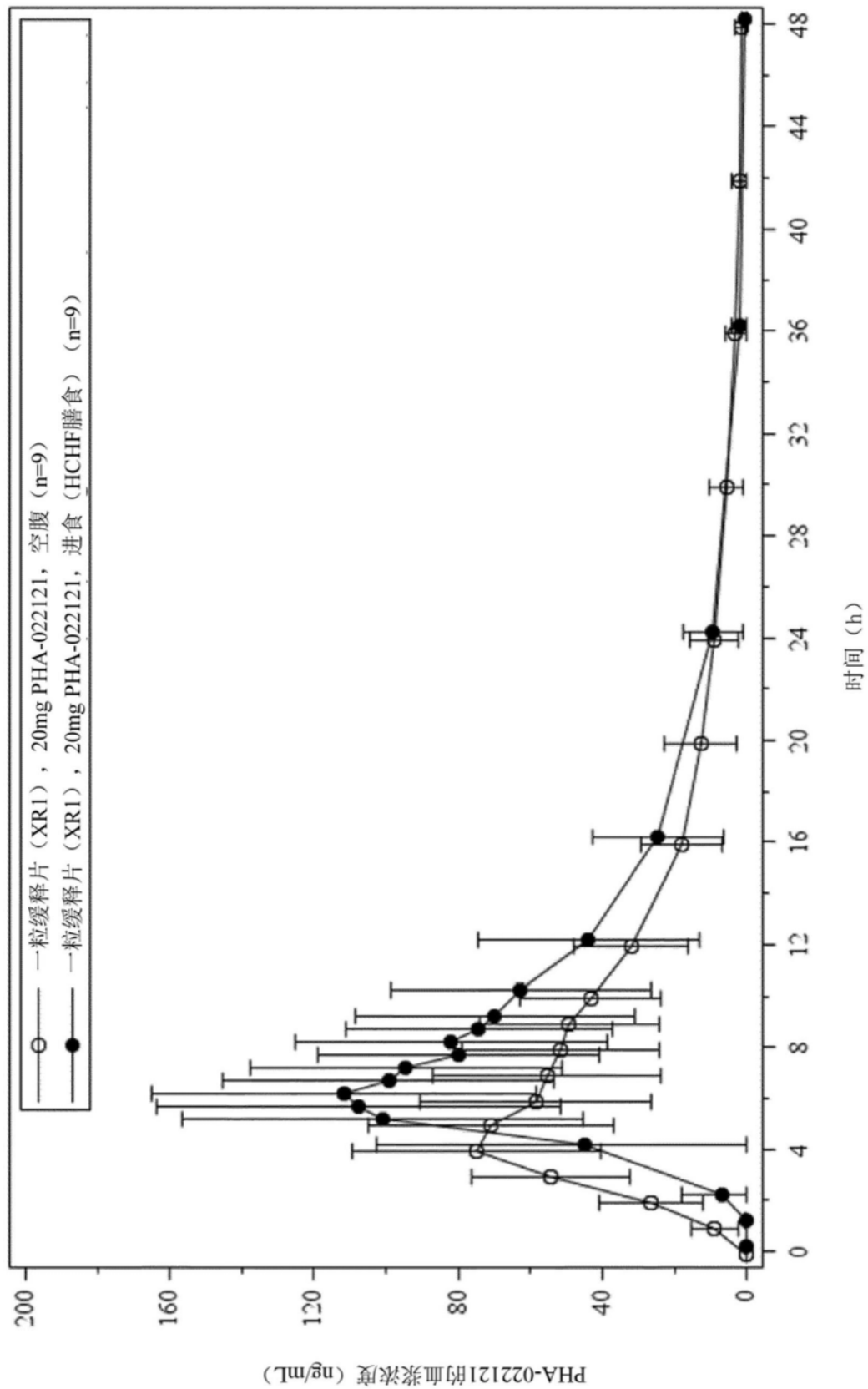


图2

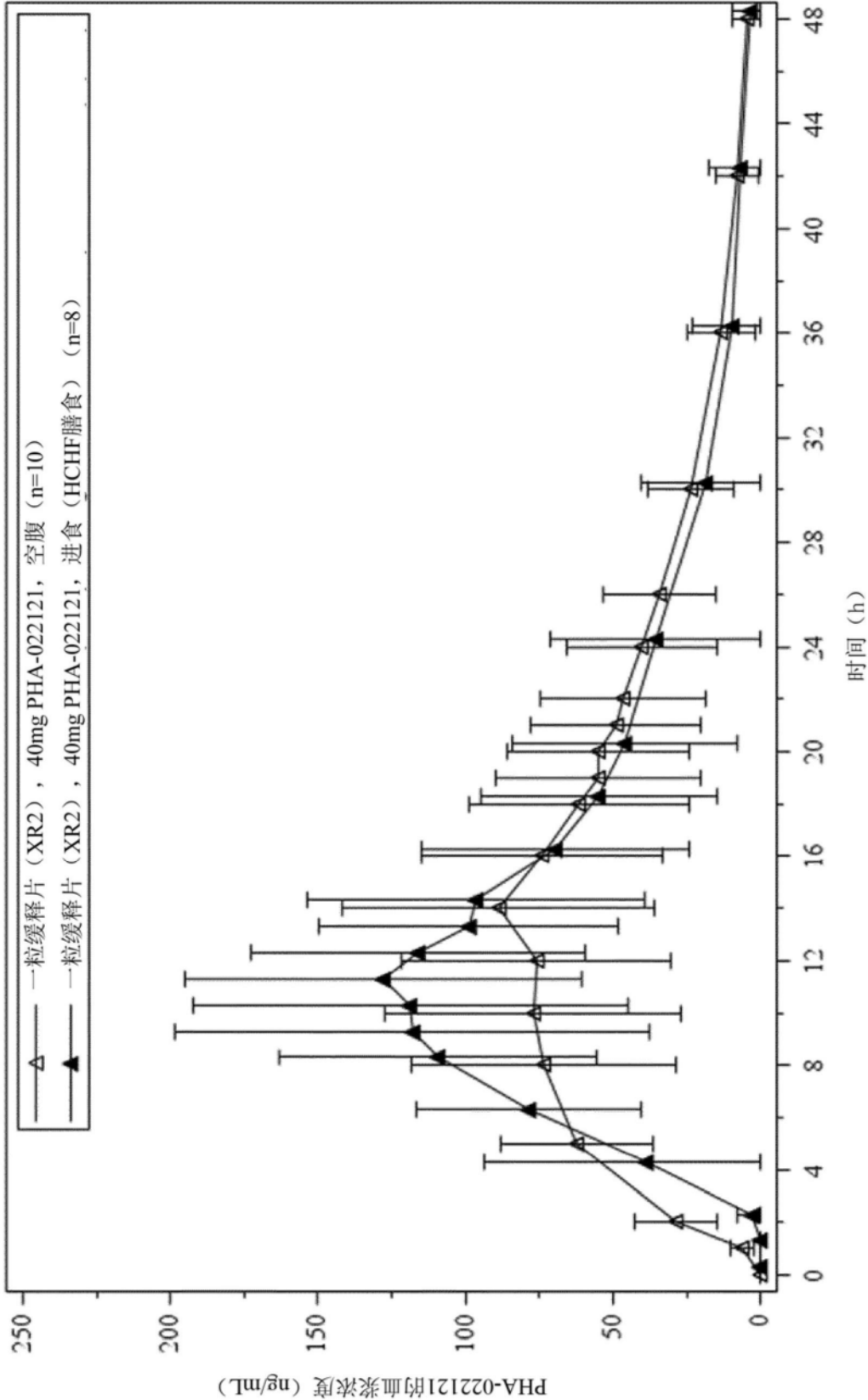


图3