



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115697309 A

(43) 申请公布日 2023.02.03

(21) 申请号 202180042663.8

(22) 申请日 2021.04.23

(30) 优先权数据

2006079.4 2020.04.24 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2021/050994 2021.04.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/214488 EN 2021.10.28

(71) 申请人 维科尔药物公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

(72) 发明人 O·坎贝尔 A·埃弗拉特

S·格鲁德

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书34页 附图1页

(54) 发明名称

经口施用的新型干粉组合物

(57) 摘要

根据本发明,提供了一种适于经口施用至胃肠道的药物剂型,所述剂型包含颗粒混合物形式的药物组合物,所述颗粒混合物包含与载体颗粒和助流剂的掺混物掺合的N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(C21)或其药学上可接受的盐的固体颗粒,所述载体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或结构/颗粒密度类似于C21的固体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或结构/颗粒密度,所述组合物含于适于这种经口施用的胶囊内。优选的载体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径小于约100 μ m。优选的载体颗粒材料包括甘露醇。优选的助流剂包含胶态二氧化硅。此类剂型可用于治疗肺病,如特发性肺纤维化、结节病和呼吸道病毒诱导的组织损伤。

1. 一种适于经口施用至胃肠道的药物剂型,所述剂型包含颗粒混合物形式的药物组合物,所述颗粒混合物包含与载体颗粒和助流剂的掺混物掺合的N-丁氧羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或其药学上可接受的盐的固体颗粒,所述载体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或结构/颗粒密度类似于C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或结构/颗粒密度,所述组合物含于适于这种经口施用的胶囊内。

2. 根据权利要求1所述的剂型,其中所述胶囊是硬壳、两片式胶囊。

3. 根据权利要求2所述的剂型,其中所述胶囊由羟丙基甲基纤维素制成。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中N-丁氧羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或其药学上可接受的盐的所述颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径不超过约50 μm 。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述载体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径小于约100 μm 。

6. 根据权利要求5所述的剂型,其中所述平均直径介于约20 μm 和约60 μm 之间。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述载体颗粒材料包含甘露醇。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中所述助流剂包含胶态二氧化硅。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中助流剂材料的较小颗粒包覆所述载体颗粒。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,所述剂型还包含润滑剂。

11. 根据权利要求10所述的剂型,其中所述润滑剂是硬脂酸镁。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其基本上不含水。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中N-丁氧羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的所述药学上可接受的盐为钠盐。

14. 一种用于生产根据前述权利要求中任一项所述的剂型的方法,所述方法包含:

(a) 将所述载体颗粒和所述助流剂混合在一起;

(b) 将步骤(a)的所述掺混物与N-丁氧羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或其药学上可接受的盐的颗粒混合;以及

(c) 将步骤(b)的所述混合物装入适于经口施用的胶囊中。

15. 根据权利要求14所述的方法,其中在步骤(c)之前,将根据权利要求10或权利要求11所述的润滑剂与步骤(b)的所述混合物混合在一起。

16. 根据权利要求14或权利要求15所述的方法,其中使步骤(a)和/或步骤(b)的所述混合物(添加所述润滑剂之前和/或之后,视情况而定)通过筛至少一次,以破碎在掺混过程中形成的任何聚集物。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中筛分步骤中的至少一个筛分步骤包含通过尺寸为约800 μm 的筛。

18. 一种剂型,其能够通过根据权利要求14至17中任一项所述的方法获得。

19. 根据权利要求1至13或18中任一项所述的剂型,其用于治疗间质性肺病。

20. 根据权利要求1至13或18中任一项所述的剂型在制造用于治疗间质性肺病的药剂中的用途。

21. 一种治疗间质性肺病的方法,所述方法包含向需要这种治疗的患者施用根据权利要求1至13或18中任一项所述的剂型。

22. 根据权利要求19所述供使用的剂型、根据权利要求20所述的用途或根据权利要求21所述的治疗方法,其中所述间质性肺病是特发性肺纤维化。

23. 根据权利要求19所述供使用的剂型、根据权利要求20所述的用途或根据权利要求21所述的治疗方法,其中所述间质性肺病是结节病。

24. 根据权利要求1至13或18中任一项所述的剂型,其用于治疗呼吸道病毒诱导的组织损伤。

25. 根据权利要求1至13或18中任一项所述的剂型在制造用于治疗呼吸道病毒诱导的组织损伤的药剂中的用途。

26. 一种治疗呼吸道病毒诱导的组织损伤的方法,所述方法包含向需要这种治疗的患者施用根据权利要求1至13或18中任一项所述的剂型。

27. 根据权利要求24所述供使用的剂型、根据权利要求25所述的用途或根据权利要求26所述的治疗方法,其中所述损伤包含由呼吸道病毒引起的呼吸道的粘膜组织的损害和/或功能障碍。

28. 根据权利要求27所述供使用的剂型、用途或治疗方法,其中所述呼吸道病毒是冠状病毒或流感病毒。

29. 根据权利要求28所述供使用的剂型、用途或治疗方法,其中所述呼吸道病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2。

30. 根据权利要求24至29中任一项所述供使用的剂型、用途或治疗方法(视情况而定),其中所述治疗包括治疗由所述病毒引起或已经引起的疾病的症状。

31. 根据权利要求30所述供使用的剂型、用途或治疗方法,其中所述损伤或所述疾病的所述症状包括咳嗽、呼吸困难、呼吸窘迫、呼吸衰竭、肺炎、选自肺、心脏和/或肾脏的一个或多个内部器官的纤维化中的一者或多者。

32. 根据权利要求19至31中任一项所述供使用的剂型、用途或治疗方法(视情况而定),其中所述治疗包括预防所述相关病症的发病率和/或死亡率。

33. 根据权利要求19至32中任一项所述供使用的剂型、用途或治疗方法(视情况而定),其中所述组合物通过所述经口途径施用。

经口施用的新型干粉组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新型药物剂型,其作为药剂的用途,特别是涉及其施用治疗尤其是肺病,例如间质性肺病。

背景技术

[0002] 间质性肺病(ILD)是一组影响间质的肺病,其特征不在于肺泡周围的组织结疤和/或增厚,并因此抑制呼吸过程。

[0003] ILD不同于阻塞性气道疾病(例如,慢性阻塞性气道疾病(COPD)和哮喘),其特征一般在于支气管和/或细支气管变窄(阻塞)。ILD可能由肺部的损伤引起,这触发异常愈合反应,但在一些情况下,这些疾病病因不明。ILD可由化学品(矽肺、石棉沉滞症、某些药物),感染(例如肺炎)或其它疾病(例如类风湿性关节炎、系统性硬化症、肌炎、过敏性肺炎或系统性红斑狼疮)引发。

[0004] 最常见的ILD是特发性肺纤维化(IPF)和结节病,两者都以慢性炎症和肺功能降低为特征。

[0005] 结节病是一种原因不明的疾病,其特征不在于形成肿块(肉芽肿)的炎性细胞的聚集,通常始于肺部(以及皮肤和/或淋巴结,尽管任何器官都可能受到影响)。当结节病影响肺部时,症状包含咳嗽、哮喘、呼吸急促和/或胸痛。

[0006] 结节病的治疗是患者特异性的。在大多数情况下,用非甾体抗炎药(NSAID)对症治疗是可能的,但对于那些出现肺部症状的患者,通常采用糖皮质激素(例如泼尼松(prednisone)或泼尼松龙(prednisolone))、抗代谢物和/或单克隆抗肿瘤坏死因子抗体。

[0007] IPF是一种病因未知的肺部疾病,其影响全球约500万人。除了在极少数情况下进行肺移植之外,其不具有治愈性治疗选择,导致肺功能慢性、不可逆、进行性恶化,并且在大多数情况下导致2年-5年内死亡(中位生存期2.5年-3.5年)外。虽然IPF的总体预后较差,但很难预测个体患者的进展速率。IPF的风险因素包含年龄、男性、遗传倾向和吸烟史。年发病率在每100,000人中5和16人之间,患病率为每100,000人中13至20例,随着年龄的增长而急剧增加(King Jr TE等人,《柳叶刀(Lancet)》(2011) 378,1949-1961;Noble PW等人,《临床研究杂志(J.Clin.Invest.)》(2012) 122,2756-2762)。IPF仅限于肺部并且难以进行靶向免疫系统的疗法,这将其区别于与全身性疾病相关的肺纤维化(PF)。

[0008] 患有IPF的患者通常由于慢性进行性劳力性呼吸困难和咳嗽而寻求医疗救助。肺部影像典型地显示牵引性支气管扩张、叶间隔膜增厚和胸膜下蜂窝。当所有三种表现都存在,并且没有全身性结缔组织疾病或环境暴露的痕迹时,很可能诊断为IPF。明确诊断通常通过肺活组检进行,并且需要多学科的专业团队,包括在ILD方面有经验的肺科医师、放射科医师和病理学家。

[0009] IPF证明具有不同预后的不同的表型,定义为轻度、中度和重度。轻度病例遵循稳定或缓慢的进展路径,其中患者有时需要数年时间来寻求医疗建议。加速型IPF具有更迅速的进展与缩短的生存期,影响一亚组患者,通常是男性吸烟者。IPF的急性发作被定义为疾

病的快速恶化,并且此亚群中的患者具有非常差的结果,短期内死亡率很高。IPF的病因尚不清楚,但它似乎是一种可能由环境和遗传因素间的相互作用所引起的疾病,导致成纤维细胞驱动的持续组织重塑,而不是正常修复;发病机理主要由纤维化而不是炎症驱动。越来越多的证据表明,所述疾病是通过肺泡上皮细胞微损伤和细胞凋亡启动的,活化相邻的上皮细胞并吸引干细胞或祖细胞,这些干细胞或祖细胞以类似肿瘤的方式产生负责成纤维细胞和肌成纤维细胞群扩增的因子。成纤维细胞灶分泌夸大量的细胞外基质,所述细胞外基质破坏肺实质,并且最终导致肺功能丧失。

[0010] 肺功能(肺活量)的年平均下降速率在0.13公升-0.21公升的范围内。症状先于诊断1至2年,而影像学征象可能先于症状(Ley B等人,《美国呼吸和重症护理医学杂志(Am.J.Respir.Crit.Care Med.)》(2011) 183,431-440)。

[0011] 许多治疗方法已经在临床前模型和临床试验中进行了测试,如抗炎药物、免疫调节药物、细胞毒性药物、全身抗纤维化药物、抗氧化药物、抗凝血药物、抗趋化因子药物、抗血管生成药物以及RAS阻断剂、内皮素拮抗剂和西地那非(sildenafil),所有这些药物基本上都被证明提供有限的益处或没有益处(Rafii R等人,《胸科疾病杂志(J.Thorac.Dis.)》(2013) 5,48-73)。

[0012] IPF的当前治疗包含补充氧气。所使用的药物包含吡非尼酮(pirfenidone)或尼达尼布(nintedanib),但在减缓疾病进展方面仅取得有限的成功。进一步,这两种药物通常引起(主要为胃肠)副作用。

[0013] 存在与所有前述ILD(和IPF)药物治疗相关的缺点,且存在对更安全和/或更有效治疗的真实临床需求。

[0014] 在IPF中,恢复肺泡上皮作为治疗效果是非常期望的,并且因此干细胞疗法也已经过测试。一些临床前研究在多能干细胞分化为肺上皮细胞和内皮细胞,从而修复肺损伤和纤维化方面示出良好的前景。

[0015] 目前,肺移植是唯一能显著提高IPF患者存活率的干预措施。然而,如感染和移植排斥等并发症并不少见。

[0016] 因此,针对IPF开发新的治疗策略是重要的。因此,未来的根本挑战是开发适当的将逆转或阻止疾病的进展的治疗方法。

[0017] 肾素-血管紧张素系统(RAS)是血压稳态的关键调节器。肾素是一种蛋白酶,它切割其仅有的已知底物(血管紧张素原)以形成血管紧张素I(Ang I),所述血管紧张素进而充当针对血管紧张素转换酶(ACE)的底物以形成Ang II。内源性激素Ang II是一种线性八肽(Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸),并且是肾素血管紧张素系统(RAS)的活性组分。

[0018] 血管紧张素II 1型(AT1)受体在大多数器官中表达,并且被认为造成Ang II的大部分病理学影响的原因。氯沙坦(losartan)(一种AT1-受体抑制剂)的安全性和有效性最近已在一项针对IPF的小型无对照开放标签试验中进行了研究(www.clinicaltrials.gov识别符NCT00879879)。

[0019] 几项对成年个体的研究似乎表明,在Ang II刺激后的反应调节中,血管紧张素II 1型(AT2)受体的激活与AT1受体介导的作用相反。

[0020] AT2受体也已被证明参与细胞凋亡和细胞增殖抑制(de Gasparo M等人,《药理学

评论(Pharmacol.Rev.)》,2000;52:415-472)。

[0021] AT₂受体激动剂也被证明在治疗和/或预防消化不良和肠易激综合征等消化道疾病以及多器官衰竭方面具有潜在效用(参见国际专利申请W0 99/43339)。

[0022] AT₂受体的激动作用的预期药理作用概括性地描述于de Gasparo M等人的文章中,见上。没有提及AT₂受体的激动作用可用于治疗IPF。

[0023] 国际专利申请W0 2002/096883描述了作为AT₂受体激动剂的咪唑基、三唑基和四唑基噻吩磺酰胺和衍生物的制备。在该文献中描述的化合物(如实例1)是N-丁氧羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(化合物21或如下文所用的‘C21’),其从一组作为选择性AT₂受体激动剂的约20种相关类似物选择用于临床开发。C21目前正处于治疗AT₂受体相关疾病的临床开发中,其中用AT₂受体激动剂的治疗被认为是有益的,包括IPF(参见,例如,国际专利申请W0 2016/139475)。

[0024] 已证明对C21及其盐类进行的配制工作极其困难。该问题的一部分是迄今为止尚未报道的C21及其盐类对光和水的组合存在的极端敏感性。此外,即使在干燥状态下,提供稳定固态制剂的尝试也已产生了与化学不稳定的常规赋形剂的掺混物。这些信息以前从未向公众公开过。

[0025] 因此,C21预先配制成水溶液,将其冷冻保存,然后在口服给药前立即解冻。就全世界运输药物产品而言,以这种方式保护C21免受光-催化的水分解带来物流问题。对于商业上可行的产品而言,如果不是必需的话,则非常需要更稳定、药学上可接受的组合物。

[0026] 申请人近20年来一直在研究这种活性成分,直到最近,还没有能够获得药学上可接受的剂型,即在环境温度下以可再现的方式储存时活性成分稳定的剂型。

[0027] 为了制备这种改进的基于口服胶囊的剂型,申请人已经发现可以通过特定方式与赋形剂的特定组合进行干混来解决上述问题,如下文所述。

发明内容

[0028] 根据本发明的第一方面,提供了一种适于经口施用至胃肠道的药物剂型,该剂型包含颗粒混合物形式的药物组合物,该颗粒混合物包含与载体颗粒和助流剂的掺混物掺合的C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒,该载体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度分别类似于C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度,该组合物含于适于这种经口施用的胶囊内。此类剂型在下文中统称为‘本发明的剂型’。

[0029] 本发明的剂型适于作为完整剂型经口施用和递送至胃肠道。这意味着本发明的剂型应适于作为整体吞咽,完整剂型用于随后在胃肠道内摄入和/或摄取,并在使用时吞咽,然后在该胃肠道内摄入和/或摄取。

[0030] 合适的药学上可接受的胶囊包括软壳或硬壳胶囊,其可由明胶、纤维素聚合物,例如羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、淀粉聚合物、普鲁兰多糖或其它合适的材料,例如通过标准胶囊填充过程制成。

[0031] 然而,优选胶囊是硬壳、两片式胶囊,例如由明胶或更优选地,HPMC制成的胶囊,并且以闭合的两半提供,该闭合的两半可以分离并用颗粒物质填充,随后重新组装。此类胶囊可以是任何大小(例如00至5),但优选的胶囊大小是2号、1号或更优选地0号。

[0032] 进一步优选的是,含于上述胶囊内的本发明剂型的药物组合物以基本上不含水的方式制造和/或储存。

[0033] 就‘基本上不含水’而言,采取适当预防措施以确保C21或其盐的颗粒和与其混合的必要赋形剂的颗粒以其基本上干燥的方式单独制备和/或提供,并且还在其基本上保持干燥的环境中混合在一起以形成干燥混合物。

[0034] 就‘基本上干燥’或‘基本上不含水’而言,包含C21/盐和必要赋形剂的组合物总体上包含不超过约5%的水,包括不超过约2%,如不超过约1%,包括不超过约0.5%,如约0.1%或更少。

[0035] 包含C21或其盐的本发明的剂型和上文定义的必要赋形剂的组合物一旦制备,随后可装入胶囊中。鉴于优选在基本上不含水的状态下制备此类组合物的事实,这种装入也优选以保持其处于这种状态的方式进行。

[0036] 在这方面,尽管药学上可接受的胶囊材料可含有残余量的水,但应尽量减少水从胶囊材料进入组合物,从而保护高度敏感的C21或其盐不与水接触,因此在光存在下会降解。

[0037] 然而,优选(尽管不一定必要)以保持剂型本身干燥和避光的方式包装本发明的剂型。这可包括密封包装、易潮解材料的使用等。

[0038] C21或其盐以颗粒形式存在,其可以是无定形或结晶的,也可以是二者的混合物。优选的颗粒的粒径在胶囊装填过程中形成待装填到胶囊中的组合物期间或在储存时不会导致离析。

[0039] 在这方面,C21或其盐可以以多个初级(即非聚集)颗粒的形式提供,其基于重量和/或基于体积的平均直径通常不超过约1,000 μm ,如约500 μm ,包括约250 μm ,优选地不超过约100 μm ,包括不超过约50 μm ,如约20 μm 或不超过约10 μm 。尽管对可根据本发明采用的粒径没有下限,但为了便于制造,优选C21或其盐的初级颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径不小于约1 μm 、如约2 μm ,包括约3 μm 。

[0040] 如本文所用,术语‘基于重量的平均直径’将被本领域技术人员理解为包括平均粒径由按重量计的粒径分布表征并定义,即每个粒径等级中现有分数(相对量)定义为重量分数的分布,如通过例如筛分(例如湿筛分)所获得的。术语‘基于体积的平均直径’在其含义上类似于基于重量的平均直径,但本领域技术人员将理解为包括平均粒径由按体积计的粒径分布表征并定义,即,每个粒径等级中的现有分数(相对量)定义为体积分数的分布,如通过例如激光衍射所测量的。粒径也可以通过标准设备测量,例如干粒径测量技术,包括可从制造商如德国新帕泰克有限公司(Sympatec GmbH)(德国克劳斯塔尔(Clausthal-Zellerfeld,Germany))获得的干分散技术。可采用本领域公知的其它仪器测量粒径,如英国马尔文仪器有限公司(Malvern Instruments,Ltd.)(英国伍斯特郡)、(日本岛津)Shimadzu(日本京都)和(Elzone,美国麦克仪器有限公司(Micromeritics)(美国;电传感区方法)出售的设备。

[0041] 就基于重量和/或基于体积的平均直径在上述限度内的颗粒而言,当制备时和在与根据本发明的必要赋形剂混合之前,和/或在装入胶囊中之前的颗粒的平均直径。将要理解的是,在活性成分的处理和/或加工期间可能发生一些初级颗粒的聚集形成次级颗粒。然而,这种情况应被尽量减少。

[0042] C21或其盐还可以以具有相对较窄的粒径分布(PSD)的颗粒形式提供,如通过标准技术和本领域接受的参数(包括质量中值直径(D_{50} ;对数正态质量中值直径),以质量计的平均粒径和/或在累积PSD中含有50%质量的直径)和/或几何标准偏差(GSD或 σ_g ,如通过式 $D_{84.13}/D_{50}$ 或 $D_{50}/D_{15.78}$ 所测量的,其中 $D_{84.13}$ 和 $D_{15.78}$ 分别是含有84.13%和15.78%质量的直径,并且 D_{50} 如上文所定义)。此类参数可以使用上文所述的任何适当取样方法和粒径测量技术在过程中测量并计算。

[0043] 在这方面,优选C21或其盐的PSD的GSD小于约4,如小于约3。

[0044] C21或其盐的初级颗粒可通过合适的技术制备,如沉淀、切割(例如通过在压力下在超临界流体中溶解,随后快速膨胀)、喷雾干燥,或者如果合适,可以通过本领域技术人员熟知的技术进行微粉化,如研磨、干磨、喷射研磨、湿磨和/或压碎。

[0045] 也可以将颗粒筛分以分离成期望的粒级且/或过筛以破碎聚集物且/或去除细粒材料。在任何一种情况下,未使用的粒径过小(细粒)和粒径过大的材料可被再加工以避免浪费。可替代地,可以使用旋风分离,通过风力分级器、沉降、力场分馏和/或淘析将颗粒分离成合适的粒径。

[0046] 尽管C21或其盐可使用一种或多种上述技术选择和/或提供前述基于重量或体积的平均直径、粒径、PSD和/或GSD,但配制待装入胶囊以形成本发明剂型的组合物的主要益处之一是C21或其盐在与必要赋形剂掺混之前不需要上述颗粒加工技术。

[0047] 如上文所述,已发现C21及其盐是极难加工的材料。特别是,如下文所述,相容性研究已揭示某些标准赋形剂在与C21及其盐共混时引起活性成分的显著化学不稳定性。此外,C21及其盐形成为粘性且具有聚集倾向的针状晶体。这意味着与其它标准的药学上可接受的成分干混非常困难,并且制备具有活性成分的药学上可接受的含量均匀性和/或胶囊内活性成分的剂量均匀性的掺混物并不容易。

[0048] 进一步地,如下文所述,微粉化活性成分的初级颗粒还没有提供这些问题的解决方案,正如本领域技术人员所预期的那样,并且还发现引起其它与局部加热和静电有关的问题。

[0049] 然而,已发现通过将C21或其药学上可接受的盐与以下物质的预混合掺混物掺混:

[0050] (a) 载体颗粒,其基于重量和/或基于体积的平均直径与C21/盐颗粒的尺寸大约相同,和

[0051] (b) 助流剂,

[0052] 可以避免上述问题并提供一种供装入胶囊的组合物,其中C21或其盐不仅均质且均匀分布,这确保了在这种装入后胶囊之间活性成分的剂量均质性,而且在正常储存条件下,在制造期间和/或之后,和/或在使用期间是物理和化学稳定的。

[0053] 在本发明的上下文中,术语‘均质’和‘均质分布’是指在整个载体材料(和/或采用的其它赋形剂)中存在基本上均匀含量的C21或其盐。换言之,如果从包含活性成分和载体掺混物的混合物中取出多个(如果需要的话,例如至少2个,更优选地约6个,如约10个直至约30个或更多)样品,则在这些样品之间存在的活性成分的测量含量会导致与平均量的标准偏差(即变异系数和/或相对标准偏差)小于约8%,如小于约6%,例如小于约5%,特别是小于约4%,例如小于约3%,优选地小于约2%。

[0054] 因此,根据本发明,C21或其药学上可接受的盐可以以组合物的形式制备和储存,

该组合物可以直接装入胶囊以制作本发明的剂型,此外,一旦制作,本发明的剂型可以在正常储存条件下储存,其中剂型、其中所含的组合物混合物和/或最重要的活性成分随时间的物理化学特性的变化程度不显著。

[0055] 因此,‘物理化学特性的变化程度不显著’包括在装入胶囊之前和之后(即,以本发明的剂型的形式),包含与如上文所述的必要赋形剂掺合的C21/盐的组合物具有物理稳定性和化学稳定性。

[0056] 就‘化学稳定性’而言,包含本发明的C21/盐和必要赋形剂的干混合物组合物,和本发明的剂型可以在正常储存条件下储存(有或没有适当的药用包装),其中本发明的剂型、其中所含的干混合物、特别是活性成分的化学降解或分解程度不显著。

[0057] 就‘物理稳定性’而言,包含本发明的C21/盐和必要赋形剂的干混合物组合物,和本发明的剂型可以在正常储存条件下储存(有或没有适当的药用包装),其中本发明的剂型、其中所含的干混合物、特别是活性成分的聚集、分离或离析等物理转变的程度和/或性质和/或完整性的变化,包括固态相变等不显著。

[0058] ‘正常储存条件’的实例包括介于-80°C和50°C之间(优选地介于0°C和40°C之间,更优选地为环境温度,如介于15°C和30°C之间)的温度、介于0.1帕和2帕之间(优选地为大气压)的压力、介于5%和95%之间(优选地为10%至60%)的相对湿度和/或长期暴露于460lux的UV/可见光(即,大于或等于六个月)。

[0059] 在此类条件下,发现C21、其盐和/或含有它们的干混组合物的物理和/或化学转变小于约15%,更优选地小于约10%,尤其小于约5%,如上文所定义。技术人员将了解,温度和压力的上述上限和下限表示正常储存条件的极值,且将不会在正常储存期间(例如,50°C的温度和0.1巴的压力)经历这些极值的某些组合。

[0060] 与C21或其药学上可接受的盐的颗粒掺合的必要赋形剂包含基于重量和/或基于体积的平均直径与C21/盐颗粒大约相同的载体颗粒与助流剂的掺混物。

[0061] 合适的载体颗粒材料可以包含可溶于水的药学上可接受的物质,如碳水化合物,例如糖,如乳糖,和糖醇,如甘露醇、山梨醇和木糖醇;或药学上可接受的无机盐,如氯化钠。可替代地,载体颗粒可以包含不溶于或微溶于水的药学上可接受的物质,如微晶纤维素、无水磷酸二钙、二水合磷酸二钙、磷酸三钙、碳酸钙和硫酸钡;淀粉和预胶凝淀粉。优选的载体颗粒材料包括碳水化合物,包括糖醇,如山梨醇、木糖醇,特别是甘露醇。载体颗粒可以包含这些材料中的任何材料的物理混合物且/或可以包含这些材料中的一种或多种材料的复合物。

[0062] 载体颗粒具有与活性成分颗粒类似的粒径分布和/或结构(颗粒)密度,该活性成分颗粒用于待装入胶囊以制作本发明剂型的组合物。

[0063] 就‘类似的粒径分布和/或结构(颗粒)密度’而言,是指载体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或颗粒密度在所采用的C21或其盐的相关尺寸的约±75%,如约±50%,包括约±40%,例如约±30%或约±20%,包括约±10%内。

[0064] 在这方面,优选的载体粒径包括基于重量和/或基于体积的平均直径,其小于约100μm,包括小于约80μm,如小于约70μm,例如介于约20μm和约60μm之间(例如约25μm或更优选地约50μm)。

[0065] 已经发现,通过采用粒径类似于活性成分且/或在上述范围内的载体颗粒,避免了

掺混物离析。

[0066] 为了制作待装入胶囊中以制作本发明剂型的干混组合物,在与活性成分混合之前,将所需粒径的载体颗粒与合适的助流剂材料预掺混。助流剂是一种药学上可接受的材料,其将通过减少颗粒间摩擦和/或内聚力来促进粉末流动(但不一定具有减少且/或防止与胶囊填充机或料斗等外部材料粘附的能力)。因此,合适的药学上可接受的助流剂材料包括滑石、碳酸镁或硅酸钙,尽管优选助流剂为亲水性助流剂,如各种形式的二氧化硅中的一种或多种形式,包括硅胶、二氧化硅气凝胶,更特别地,以注册商标‘Syloid®’生产的专有二氧化硅(参见<https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c>)、胶态二氧化硅,和/或气相/热解二氧化硅。因此,二氧化硅的优选形式包括无定形二氧化硅颗粒的稳定水分散体(溶胶),该无定形二氧化硅颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径介于约1nm和约100nm之间(例如直至约50nm,如直至约20nm,如介于约10nm和约15nm之间)。

[0067] 因此,优选将助流剂和载体颗粒混合在一起以形成载体颗粒的相互(或有序)混合物,该载体颗粒主要包被有助流剂材料的较小颗粒,然后将该掺混物与活性成分颗粒掺合。

[0068] 还发现,在与活性成分混合之前,通过将上述助流剂添加到载体颗粒中,首先形成赋形剂掺混物,这改善了该赋形剂掺混物的流动特性,并因此导致随后与C21或其药学上可接受的盐更好地混合,进一步降低了掺混物离析的可能性。

[0069] 本发明的剂型还可以包括本领域技术人员熟知的其它用于经口递送活性成分的赋形剂。因此,如果需要,可以向根据本发明的粉末掺混物中添加其它赋形剂,如染料、抗氧化剂,其可以是天然存在的或以其它方式存在的(例如丁基羟基甲苯(BHT)、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、尿酸、uniquion、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶或过氧化氢酶)、防腐剂和崩解剂,包括例如描述于Rowe等人,《药用赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)》,第8版中的那些。(2017)。

[0070] 然而,考虑到C21及其盐对其它化学品的极度敏感性,优选在本发明的剂型中不包括此类其它赋形剂。在这方面,提供了一种本发明的剂型,其基本上由颗粒混合物形式的药物组合物组成,该颗粒混合物包含与载体颗粒和助流剂的掺混物掺合的C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒,该载体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度类似于C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒的基于重量和/或基于体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度,该组合物被含于适于这种经口施用的胶囊内。对于本发明的其它方面,以任何方式与本发明的这方面有关的本文提及的所有优选特征同样适用。

[0071] 术语‘基本上由……组成’将被理解为意味着本发明的这个(且仅这个)方面的范围限于上述指定的主要特征,以及不会实质性影响本发明的这个方面的一个或多个基本且新颖特征的其它特征。

[0072] 在这方面,虽然不是本发明的主要特征,但可优选在填充到胶囊中之前将润滑剂(例如硬脂富马酸钠或优选地硬脂酸镁)添加到掺混物中,以防止掺混物粘附到设备(例如胶囊填充机和料斗)上。这是不会实质性影响本发明这个方面的基本且新颖特征的优选特征。

[0073] 可替代地,‘基本上由’包含与载体颗粒和助流剂的掺混物掺合的C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒的颗粒混合物组成的待装入胶囊中的组合物可能意味着该组合物

包含总计至少约95重量%，例如至少约97重量%的那些特定成分。

[0074] 此外，本发明的剂型还可以使或可以被修饰以使活性成分立即或经修饰释放。

[0075] 另外的赋形剂可以是市售的或以其它方式描述于文献中，例如，雷明顿 (Remington)《药学科学与实践 (The Science and Practice of Pharmacy)》，第21版，费城 (Philadelphia) 利平科特威廉斯-威尔金斯出版公司 (Lippincott Williams and Wilkins)，(2006) 和其中提及的文献，所有这些文献中的相关公开内容均以引用的方式并入本文中。另外，合适的口服制剂可由本领域技术人员使用常规技术非创造性地制备。

[0076] 优选的混合设备包括标准混合设备，如转鼓混合器、振动混合设备 (例如 Turbula)、对流混合器、料斗和流化搅拌器。优选的搅拌器包括V型搅拌器。

[0077] 根据本发明的另一方面，提供了一种生产本发明剂型的方法，该方法包含：

[0078] (a) 将如上文定义的载体颗粒和助流剂混合在一起；

[0079] (b) 将来自步骤 (a) 的掺混物与C21或其医药学上可接受的盐的粒子混合；以及

[0080] (c) 将步骤 (b) 的混合物装入适于经口施用的胶囊中。

[0081] 优选使干混料掺混物在混合过程中的点处通过筛，以破碎在掺混过程中形成的聚集物，例如如下文所述。合适的筛是具有与掺混物的最大组分的粒径一样小 (或大约) 的孔径的筛。因此，合适的筛眼孔径为约50 μm ，例如75 μm ，包括100 μm ，如150 μm 、200 μm 或250 μm (例如约300 μm) 直至约1,000 μm ，例如约400 μm (例如约500 μm) 直至约900 μm (例如约800 μm)。

[0082] C21的药学上可接受的盐包括酸加成盐。此类盐可通过常规手段形成，例如通过使游离酸形式的C21 (以下简称‘游离C21’) 与一或多当量的适当酸任选在溶剂中或在盐不溶于其中的介质中反应，随后使用标准技术 (例如在真空中，通过冷冻干燥或通过过滤) 去除所述溶剂或所述介质。盐还可以通过例如使用适合的离子交换树脂，交换呈盐形式的活性成分的抗衡离子与另一种抗衡离子来制备。优选的C21盐包括HCl盐、碱土金属盐，如镁和钙盐和碱金属盐，如钾盐或优选地钠盐。

[0083] 本发明剂型中的C21或其盐的量将取决于和/或可取决于病症的严重程度或这种严重程度的预期以及待治疗的患者而选择，但可由本领域技术人员确定。施用方式也可由施用的时间和频率以及病症的严重程度决定。

[0084] 成人患者中C21的合适较低日剂量 (平均体重，例如70kg) 可以是每天约10mg，如约20mg，例如约25mg。C21的日剂量的合适范围上限可达到约900mg，如约600mg，包括约400mg和约200mg，如约100mg，包括约50mg。

[0085] 所有上述剂量均按游离C21计算。剂量可以分成每天多个单独的剂量。剂量可介于每天一次至六次，如四次，优选地每天三次，更优选地每天两次。

[0086] 在任何情况下，医疗从业者或其它技术人员将能够常规地确定实际剂量，取决于病状的严重程度和施用途径，实际剂量将最适合于个体患者。上文所提及的剂量在一般情况下是示例性的；当然，在个别情况下，可能需要更高或更低的剂量范围，并且此类剂量范围都处于本发明的范围内。

[0087] 在本发明的上下文中，施用于患者的剂量应足以在合理的时间范围内在患者体内产生适当的反应 (如上文所述)。本领域技术人员将认识到，确切剂量和组合物以及最合适的递送方案的选择还将尤其受以下因素的影响：制剂的药理学特性、所治疗病症的性质、阶段和/或严重程度、接受者的身体状况和精神敏锐度，包括待治疗患者的年龄、状况、体重、

性别和反应和疾病的阶段/严重程度,以及患者之间的遗传差异。

[0088] 本发明的剂型可用于AT2受体被表达并且期望或需要其刺激的情况。

[0089] 在这方面,本发明的剂型用于治疗以血管收缩、纤维化、炎症、细胞生长和/或分化增加、心脏收缩力增加、心血管肥厚增加和/或体液和电解质潴留增加为特征的病症,以及皮肤疾病和肌肉骨骼疾病。

[0090] 本发明的剂型特别用于治疗 and/或预防ILD,如结节病或纤维化,更具体的说是PF和特别是IPF,以及可引发ILD的病症,如系统性硬化症、类风湿性关节炎、肌炎或系统性红斑狼疮,或以其它方式与ILD相关的病症,如肺高压和/或肺动脉高压。

[0091] 本发明的剂型还可以展示血栓素受体活性。在这方面,本发明的剂型可以对血小板活化和/或聚集具有抑制作用(因此例如抗血栓形成作用),且/或可以以治疗方式减少血管收缩和/或支气管收缩。

[0092] 本发明的剂型进一步用于治疗应激相关疾病,且/或改善微循环和/或粘膜保护机制。

[0093] 因此,本发明的剂型预期可用于治疗疾病,其可以如上所示表征,并且是例如胃肠道、心血管系统、呼吸道、肾脏、免疫系统、眼睛、女性生殖(排卵)系统和中枢神经系统(CNS)的疾病。

[0094] 可以提及的胃肠道疾病包括食管炎、巴雷特食管、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化不良(包括非溃疡性消化不良)、胃食管反流、肠易激综合征(IBS)、炎症性肠病(IBD)、胰腺炎、肝脏疾病(如肝炎)、胆囊疾病、多器官衰竭(MOF)和败血症。可以提及的其它胃肠道疾病包括口腔干燥、胃炎、胃轻瘫、胃酸过多、胆道疾病、乳糜泻、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、腹泻、便秘、绞痛、吞咽困难、呕吐、恶心、消化不良和舍格伦综合征。

[0095] 可以被提及的呼吸道疾病包含炎症性病症,如哮喘、阻塞性肺疾病(如慢性阻塞性肺疾病)、肺炎、肺动脉高压和成人呼吸窘迫综合征。

[0096] 可提及的肾脏疾病包括肾衰竭、糖尿病性肾病、肾炎和肾性高血压。

[0097] 可以被提及的眼部病症包含糖尿病视网膜病变、过早视网膜病变和视网膜微血管化。

[0098] 可以提及的女性生殖系统疾病包括排卵功能障碍和子宫内膜异位症。

[0099] 可以提及的心血管疾病包括高血压、心肌肥厚、心力衰竭(包括射血分数保持的心力衰竭)、动脉粥样硬化、动脉血栓形成、静脉血栓形成、内皮功能障碍、内皮病变、球囊扩张后狭窄、血管生成、糖尿病并发症、微血管功能障碍、心绞痛、心律失常、间歇性跛行、先兆子痫、心肌梗塞、再梗塞、缺血性病变、勃起功能障碍和新生内膜增殖。

[0100] 可提及的CNS疾病包括认知功能障碍、食物摄取功能障碍(饥饿/饱足)和口渴、中风、脑出血、脑栓塞和脑梗塞、多发性硬化症(MS)、阿尔茨海默病和帕金森病。

[0101] 本发明的剂型还可用于调节生长代谢和增殖,例如可用于治疗衰老、肥厚性疾病、前列腺增生、自身免疫疾病(例如关节炎,如类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮)、银屑病、肥胖症、神经元再生、溃疡愈合、抑制脂肪组织增生、干细胞分化和增殖、纤维化疾病、癌症(例如胃肠道癌(包括食管癌或胃癌)、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、肾癌以及淋巴瘤、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤等)、细胞凋亡、肿瘤(普通)以及肥大、糖尿病、神经元病变和器官排斥。

[0102] 本发明的剂型也可用于治疗中风、脊髓损害、镰状细胞病、肌肉萎缩症、癌症治疗相关的心脏毒性、周围神经病,特别是系统性硬化症。

[0103] 另外,本发明的剂型可用于治疗呼吸道病毒诱导的组织损伤,该损伤可包括相关组织的损害和/或功能障碍。相关组织包括呼吸道(例如粘膜)组织,尤其是肺组织。因此,相关组织包括呼吸道上皮,它滋润气道并防止病原体,如病毒入侵。

[0104] 在这个方面可以提及的呼吸道病毒包括流感病毒,如甲型流感病毒(例如H1N1和H3N2病毒)、乙型流感病毒或丙型流感病毒),并且更特别是,冠状病毒,包括严重急性呼吸道综合征(SARS)冠状病毒,如SARS冠状病毒(SARS-CoV),并且特别是,新型SARS冠状病毒2(SARS-CoV-2,以前称为‘2019-nCoV’或‘新型冠状病毒2019’),其是引起冠状病毒疾病2019(COVID-19)的病毒,其中有许多遗传性变型。

[0105] 就‘组织损伤的治疗’而言,C21及其盐不仅可以对由这种病毒引起的呼吸道组织损伤产生有益影响,而且还可以预防和/或减轻这种病毒在呼吸道引起的损伤,该损伤发生在相关病毒进入例如呼吸道中的上皮细胞时。

[0106] 因此,C21及其盐可以消除或预防由这种病毒诱导的组织损伤和/或这种损伤或疾病的症状引起的疾病的发展。

[0107] 在这方面,C21及其盐可治疗呼吸道病毒正在或已经引起的疾病(即流感以及急性肺损害、急性肺损害(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS),特别是SARS,更特别是COVID-19等疾病)及其后遗症,且/或阻止其进展。C21及其盐还可以治疗和/或预防此类病毒正在或已经造成的损伤,其包括治疗和/或预防此类呼吸系统疾病的症状,这些症状包括咳嗽、呼吸困难、呼吸窘迫(表现为例如需要补充/辅助供氧(其可以通过面罩或经由鼻插管(高流量或以其它方式)施用)和/或机械通气/体外膜氧合)、呼吸衰竭和/或肺炎,其可以直接发生(病毒性肺炎)和/或间接发生(由继发性细菌感染引起的细菌性肺炎,在流感中很常见),以及由肺和其它器官(例如心脏和肾脏)的炎症引起的继发性纤维化。进一步地,C21及其盐可防止或阻止呼吸道病毒诱导的发病率和/或死亡率的进展,并且C21可治疗上述确定的慢性症状中的任何慢性症状,且/或阻止其发展。

[0108] 另外,本发明的剂型还可用于治疗或预防以纤维结缔组织的过度积聚为特征的一种或多种内脏器官的任何纤维变性病症,且/或用于治疗或预防纤维和可能与其相关的发病率和死亡率。这种纤维化可以与急性炎性病症相关,如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、SARS和多器官炎症、损害和/或衰竭,其可以由内部或外部创伤(例如损害)或由感染引起。

[0109] 因此,此类病状可能是由病毒、细菌或真菌感染引起的败血症或脓毒性休克引起的。此外,急性肺损害、ARDS,特别是SARS可由冠状病毒等病毒引起,包括SARS-CoV-2,其可导致相关内部(例如粘膜)组织和/或包含相关内部组织的呼吸上皮等细胞的内部组织损伤和/或功能障碍。此类组织损伤可能导致严重的纤维化。例如,已知由SARS-CoV-2(冠状病毒疾病2019或COVID-19)引起的SARS疾病在许多情况下会导致纤维化。

[0110] 然而,本发明的剂型也尤其可用于治疗或预防如本文所定义的ILD,包括结节病或纤维化,更具体地说是肺纤维化,特别是IPF,以及可引发ILD的病症,如系统性硬化症、类风湿性关节炎、肌炎或系统性红斑狼疮或以其它方式与ILD相关的病症,如肺高压和/或肺动脉高压。

[0111] 术语“ILD”将被本领域技术人员理解为包括任何以异常愈合反应为特征的肺部病

症,包括慢性炎症、肺功能降低和/或瘢痕形成,而不考虑病因,如结节病和PF,尤其是IPF。该术语还可以包括已知导致且/或成为系统性硬化症等此类肺部病症的病因的疾病和/或病症。在这方面,进一步提供了一种本发明的剂型,其用于导致和/或成为包括系统性硬化症在内的PF或IPF等ILD的病因的病症。

[0112] 在PF,包括IPF的治疗中,本发明的剂型可具有抗纤维化作用,减少纤维化并预防细胞外基质的进一步沉积。本发明的剂型可影响肺瘢痕形成/伤口愈合,并且还具有抗凋亡作用,从而防止肺泡内皮细胞的凋亡,这是PF发展的起始因子。本发明的剂型也可具有抗增殖作用,从而减少PF中成纤维细胞和肌成纤维细胞的癌症样增殖。本发明的剂型也可以改善PF中的血管重塑,从而降低继发性肺高压。最后,本发明的剂型可以表明抗炎和抗细胞因子作用。

[0113] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗上述病症中的任何病症的方法,这些病症包括呼吸性病毒损伤,更特别的是ILD,包括PF,特别是IPF,该方法包含向患有或易患这种病症的人施用治疗有效量的本发明剂型。

[0114] 根据本发明的又一方面,提供了一种治疗受试者体内呼吸道病毒诱导的组织损伤的方法,该方法包含向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的本发明的剂型,特别是其中:

[0115] • 该受损伤的组织是肺组织,包括呼吸上皮;

[0116] • 该损伤包含由呼吸道病毒引起的呼吸道粘膜组织的损害和/或功能障碍;

[0117] • 该治疗包括治疗由该病毒正在或已经引起的疾病且/或阻止其进展;

[0118] • 该呼吸道病毒为冠状病毒,如SARS-CoV-2,而该疾病为SARS,如COVID-19;或该呼吸道病毒为流感病毒,而该疾病为流感;

[0119] • 该治疗包括治疗由相关病毒正在或已经引起的疾病的症状;

[0120] • 损伤或疾病的症状包括咳嗽、呼吸困难、呼吸窘迫(其可能表现为需要补充供氧和/或机械通气)、呼吸衰竭、肺炎、一个或多个内脏器官(包括肺、心脏和/或肾脏)的纤维化中的一者或多者;且/或

[0121] • 该治疗包括预防前述病症中的一种或多种病症的呼吸道病毒诱导的发病率和/或死亡率。

[0122] 本发明的剂型用于治疗性、姑息性和/或诊断性治疗(例如在疑似病症的诊断性检查期间),以及预防性治疗(通过其预防和/或消除病症的劣化和/或恶化)上述病症中的任何病症。

[0123] ‘患者’包括鸟类和哺乳动物(特别是人类)患者。人类患者包括成人患者以及儿科患者,后者包括约24月龄的患者、约2至约12岁的患者和约12至约16岁的患者。出于本发明的目的,年龄超过约16岁的患者可以被视为成人。这些不同的患者群体可被给予不同剂量的C21或其盐。

[0124] 在治疗呼吸道病毒诱导的组织损伤等某些病症例中,优选将C21或其药学上可接受的盐施用于成年患者,更特别是超过约20岁的受试者,如超过约30岁,包括超过约40岁,更优选地超过约50岁,特别是超过约60岁,特别是超过约70岁,更特别是超过约80岁;和/或患有以下潜在医学病症中的一种或多种潜在医学病症的患者(无论此类患者是否属于上述指定的年龄组中的一个年龄组):

(sofosbuvir)、利巴韦林(ribavirin)、乌米非诺韦(umifenovir)、洛匹那韦(lopinavir)、利托那韦(ritonavir)、洛匹那韦/利托那韦(克力芝(Kaletra));艾伯维德国有限公司(AbbVie Deutschland GmbH Co.KG)、替考拉宁(teicoplanin)、巴瑞替尼(baricitinib)(奥卢安特(Olumiant);礼来公司)、奥卢安特(ruxolitinib)(雅卡维(Jakavi);诺华公司(Novartis))、托法替尼(tofacitinib)(Xeljanz;辉瑞公司(Pfizer))、TMPRSS2抑制剂卡莫司他(camostat)或卡莫司他甲磺酸盐、托珠单抗(Actemra)(罗氏公司(Roche))、TZLS-501、AT-100(rhSP-D)、MK-7110(CD24Fc;默克公司(Merck))、OYA1(OyaGen9)、BPI-002(万春药业(BeyondSpring))、NP-120(艾芬地尔(Ifenprodil);阿尔杰农制药(Algeron Pharmaceuticals))和加利司韦(Galidesivir)(Biocryst制药(Biocryst Pharma))、抗炎剂(例如,NSAID,如布洛芬(ibuprofen)、酮咯酸(ketorolac)、萘普生(naproxen)等)、氯喹(chloroquine)、羟氯喹(hydroxychloroquine)、干扰素(例如,干扰素 β (干扰素 β -1a))、托珠单抗(tocilizumab)(雅美罗)、来那度胺(lenalidomide)、泊马度胺(pomalidomide)和沙利度胺(thalidomide)、镇痛药(例如,对乙酰氨基酚(paracetamol)或阿片类)、止咳剂(例如,右美沙芬(dextromethorphan))、接种疫苗(例如,Inovio制药公司(Inovio Pharmaceuticals)和北京艾棣维欣生物技术股份公司(Beijing Advaccine Biotechnology)的INO-4800,如果可用的话)、COVID-19恢复期血浆(CCP)和/或用SARS-CoV或SARS-CoV-2感染康复者血液中的抗体进行的被动抗体疗法。

[0144] 在IPF等ILD治疗中可与C21用于联合疗法的相关活性成分包括例如抗纤维化剂(例如尼达尼布,特别是吡非尼酮);维生素(例如维生素B、C和D);粘液溶解剂(例如乙酰半胱氨酸(acetylcysteine)和氨溴索(ambroxol));皮质类固醇,如可的松(cortisone)和泼尼松;炎症抑制剂,如环磷酰胺(cyclophosphamide);其它免疫抑制剂,如硫唑嘌呤(azathioprine)和吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil);和抗氧化剂,如N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine)。在结节病治疗中可与C21用于联合疗法的相关活性成分包括例如,皮质类固醇,如可的松、泼尼松和泼尼松龙;抗代谢物;免疫系统抑制剂,如氨甲蝶呤(methotrexate)、硫唑嘌呤、来氟米特(leflunomide)、霉酚酸/吗替麦考酚酯、环磷酰胺;氨基喹啉类;单克隆抗肿瘤坏死因子抗体,如英夫利昔单抗(infliximab)和阿达木单抗(adalimumab);免疫调节酰亚胺药物,如包括来那度胺、泊马度胺,特别是沙利度胺;TNF抑制剂,依那西普;和止痛药,如布洛芬和对乙酰氨基酚;咳嗽抑制剂和/或祛痰剂。

[0145] 为避免疑义,如上所述的‘皮质类固醇’包括天然存在的皮质类固醇和合成的皮质类固醇。

[0146] 可以提及的天然存在的皮质类固醇包括皮质醇(氢化可的松)、醛固酮、皮质酮、可的松、孕烯醇酮、孕酮以及皮质类固醇生物合成中天然存在的前体和中间体,和天然存在的皮质类固醇的其它衍生物,如11-脱氧皮质醇、21-脱氧皮质醇、11-脱氢皮质酮、11-脱氧皮质酮、18-羟基-11-脱氧皮质酮、18-羟基皮质酮、21-脱氧可的松、11 β -羟基孕烯醇酮、11 β ,17 α ,21-三羟基孕烯醇酮、17 α ,21-二羟基孕烯醇酮、17 α -羟基孕烯醇酮、21-羟基孕烯醇酮、11-酮孕酮、11 β -羟基孕酮、17 α -羟基孕酮和18-羟基孕酮。

[0147] 可以提及的合成皮质类固醇包括氢化可的松类型(A组)的合成皮质类固醇,如醋酸可的松(cortisone acetate)、氢化可的松醋丙酯(hydrocortisone aceponate)、醋酸氢化可的松(hydrocortisone acetate)、氢化可的松丁丙酸酯(hydrocortisone

buteprate)、丁酸氢化可的松(hydrocortisone butyrate)、戊酸氢化可的松(hydrocortisone valerate)、替可的松(tixocortol)和替可的松匹伐酯(tixocortol pivalate)、泼尼松龙、甲基强的松龙、泼尼松、氯泼尼松(chloroprednisone)、氯泼尼醇(cloprednol)、二氟泼尼酯(difluprednate)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟轻松(flucinolone)、氟培龙(fluperolone)、氟泼尼龙(fluprednisolone)、氯替泼诺(loteprednol)、泼尼卡酯(prednicarbate)和去炎松(triamcinolone);丙酮化合物和相关物质(B组),如安西奈德(amcinonide)、布地奈德(budesonide)、地奈德(desonide)、醋酸氟轻松(flucinolone cetonide)、氟轻松(flucinonide)、哈西奈德(halcinonide)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、环索奈德(ciclesonide)、地夫可特(deflazacort)、福莫可他(formocortal)、氟氢缩松(fludroxycortide)、氟尼缩松(flunisolide)和醋酸氟轻松(flucinolone acetonide);(β)米松类型的合成皮质类固醇(C组),如倍氯米松(beclomethasone)、倍他米松(betamethasone)、二丙酸倍他米松(betamethasone dipropionate)和戊酸倍他米松(betamethasone valerate)、地塞米松(dexamethasone)、氟考龙(flucortolone)、卤米松(halometasone)、莫米松(mometasone)和糠酸莫米松(mometasone furoate)、阿氯米松(alclometasone)和二丙酸阿氯米松(alclometasone dipropionate)、氯倍他索(clobetasol)和丙酸氯倍他索(clobetasol propionate)、氯倍他松(clobetasone)和丁酸氯倍他松(clobetasone butyrate)、氯可托龙(clocortolone)、去羟米松(desoximetasone)、双氟拉松(diflorasone)、双氟可龙(difluocortolone)、氟氯洛龙(fluclorolone)、氟米松(flumetasone)、氟可丁(flucortin)、氟泼尼定(fluprednidene)和醋酸氟泼尼定(fluprednidene acetate)、氟替卡松(fluticasone)、糠酸氟替卡松(fluticasone furoate)和丙酸氟替卡松(fluticasone propionate)、甲泼尼松(meprednisone)、帕拉米松(paramethasone)、泼尼立定(prednylidene)、利美索龙(rimexolone)和乌倍他索(ulobetasol);孕酮类型的合成皮质类固醇,如氟孕酮(flugestone)、氟米龙(fluorometholone)、甲羟松(medrysone)和乙酰氧基孕烯醇酮(prebediolone acetate);以及孕酮衍生物(黄体酮(progestins)),如醋酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、美罗孕酮(medrogestone)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)和醋酸诺孕酮(segesterone acetate);以及其它皮质类固醇,如可的伐唑(cortivazol)和6-甲基-11β,17β-二羟基-17α-(1-丙炔基)雄甾-1,4,6-三烯-3-酮。

[0148] 优选的皮质类固醇包含可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙,并且尤其是地塞米松。

[0149] 进一步地,可与C21用于联合疗法(例如治疗呼吸道病毒感染)的相关活性成分包括H2受体阻断剂,抗凝血剂、抗血小板药,以及他汀类、抗微生物剂和抗过敏/抗哮喘药。

[0150] 可以提及的H2受体阻滞剂包含法莫替丁(famotidine)。可以提及的抗凝剂包含肝素和低分子肝素(例如,贝米肝素(bemiparin)、那曲肝素(nadroparin)、瑞维肝素(reviparin)、依诺肝素(enoxaparin)、帕肝素钠(panaparin)、舍托肝素(certoparin)、达肝素(dalteparin)、亭扎肝素(tinzaparin));直接口服抗凝剂(例如,达比加群(dabigatran)、阿加曲班(argatroban)、利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)、贝曲沙班(betrixaban)、达沙班(darexaban)、奥米沙班(otamixaban)、

利他沙班 (letaxaban)、伊利巴沙班 (eribaxaban)、水蛭素 (hirudin)、来匹卢定 (lepirudin) 和比伐卢定 (bivalirudin); 香豆素型维生素K拮抗剂 (例如, 香豆素、醋硝香豆素 (acenocoumarol)、苯丙香豆素 (phenprocoumon)、裂盒萘色素 (atromentin) 和苯茛二酮 (phenindione)) 和Xa因子的合成戊糖抑制剂 (例如, 磺达肝癸钠 (fondaparinux)、艾卓肝素 (idraparinux) 和idrabiotaaparinux)。可以提及的抗血小板药物包含不可逆的环氧合酶抑制剂 (例如, 阿司匹林 (aspirin) 和三氟柳 (triflusal); 二磷酸腺苷受体抑制剂 (例如, 坎格雷洛 (cangrelor)、氯吡格雷 (clopidogrel)、普拉格雷 (prasugrel)、替格瑞洛 (ticagrelor) 和噻氯匹定 (ticlopidine)); 磷酸二酯酶抑制剂 (例如, 西洛他唑 (cilostazol)); 蛋白酶激活受体-1拮抗剂 (例如, 沃拉帕沙 (vorapaxar)); 糖蛋白IIB/IIIA抑制剂 (例如, 阿昔单抗 (abciximab)、依替巴肽 (eptifibatide) 和替罗非班 (tirofiban)); 腺苷再摄取抑制剂 (例如, 双嘧达莫 (dipyridamole)); 以及血栓素抑制剂 (例如, 特鲁曲班 (terutroban)、雷马曲班 (ramatroban)、塞曲司特 (seratrovast) 和吡考他胺 (picotamide))。可以提及的他汀类包含阿托伐他汀、辛伐他汀和瑞舒伐他汀 (rosuvastatin)。可以提及的抗微生物剂包含阿奇霉素 (azithromycin)、头孢曲松 (ceftriaxone)、头孢呋辛 (cefuroxime)、强力霉素 (doxycycline)、氟康唑 (fluconazole)、哌拉西林 (piperacillin)、三唑巴坦 (tazobactam) 和替考拉宁 (teicoplanin)。可以提及的抗过敏/抗哮喘药物包含扑尔敏 (chlorphenamine)、左西替利嗪 (levocetirizine) 和孟鲁司特 (montelukast)。

[0151] 可与C21用于联合治疗 (例如治疗呼吸道病毒感染) 的更多相关活性成分包括本领域已知的其它AT2激动剂以及与本领域已知的AT1受体拮抗剂的组合, 和/或与血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂的组合。可根据实施方案使用的AT1受体拮抗剂的非限制性但说明性实例包括阿齐沙坦 (azilsartan)、坎地沙坦 (candesartan)、依普沙坦 (eprosartan)、非马沙坦 (fimasartan)、厄贝沙坦 (irbesartan)、氯沙坦 (losartan)、米法沙坦 (milfasartan)、奥美沙坦 (olmesartan)、泊米沙坦 (pomisartan)、普拉沙坦 (pratosartan)、利匹沙坦 (ripiasartan)、沙普立沙坦 (sapisartan)、他索沙坦 (tasosartan)、替米沙坦 (telmisartan)、缬沙坦 (valsartan) 和/或其组合。可以根据实施例使用的ACE抑制剂的非限制性但说明性的实例包含卡托普利 (captopril)、佐芬普利 (zofenopril)、依那普利 (enalapril)、雷米普利 (ramipril)、喹那普利 (quinapril)、培哚普利 (perindopril)、赖诺普利 (lisinopril)、贝那普利 (benazepril)、咪达普利 (imidapril)、群多普利 (trandolapril)、福辛普利 (fosinopril)、莫西普利 (moexipril)、西拉普利 (cilazapril)、螺普利 (spirapril)、替莫普利 (temocapril)、阿拉普利 (alacepril)、西罗普利 (ceronapril)、得乐普利 (delepril)、莫维普利 (moveltipril) 和/或它们的组合。

[0152] 在施用此类活性成分中的一种或多种活性成分的基础上, 相关患者也可以 (且/或可能已经) 接受一种或多种上述用于相关病症的任何治疗和/或其它治疗剂, 由此意味着在用C21或其盐治疗之前、除了用C21或其盐治疗之外和/或用C21或其盐治疗之后, 还接受处方剂量的本文提及的那些活性成分中的一种或多种活性成分。

[0153] 上述其它活性成分的药学上可接受的盐和剂量包括本领域已知且医学文献中针对所述药物所描述的那些, 如《马丁代尔药物大典 (Martindale-The Complete Drug Reference)》, 第38版, 伦敦 (London) 英国医药出版社 (Pharmaceutical Press), (2014) 和

其中提及的文献,所有文献中的相关公开内容以引用的方式并入本文中。

[0154] 本发明的剂型的优点是,其可以在正常储存条件下制造并储存,包括不冷冻和/或暴露于光照下,保持含于胶囊内的组合物,特别是活性成分的药学上可接受的物理化学稳定性。

[0155] 本发明的剂型还可以提供改善的载药量,能够呈现高量/剂量的活性化合物,并且还可以以一致/均匀的方式有效递送此类较高剂量。这转而提高了治疗的有效性和效率,并降低了医疗保健的成本。

[0156] 另外,本文所述的用途/方法可能具有以下优点,即在上述病症中的一种或多种病症,特别是ILD和/或呼吸道病毒感染治疗中,与现有技术中已知的类似方法(治疗)相比,无论是在这些病症中还是其它病症中使用,本文所述的用途/方法对医师和/或患者来说可能更方便、更有效、毒性更小、活性范围更广、效力更强、产生的副作用更少,或本文所述的用途/方法具有其它有用的药理学特性。

[0157] 在本文中使用的词语‘约’的任何地方,例如在数字或量的上下文中,即绝对量,如(例如活性)成分的大小(例如粒径)、剂量、重量或浓度、年龄、温度或时间段,或相对量,包括百分比和标准偏差,将要理解的是,此类变量是近似的,并且因此可能与所指定的实际数量相差 $\pm 10\%$,例如 $\pm 5\%$,优选地 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$)。在这方面,术语‘约10%’是指例如数值10的约 $\pm 10\%$,即在9%与11%之间。

[0158] 本发明通过以下实例进行说明,但绝不加以限制,其中图1示出了C21钠盐在许多标准赋形剂存在下的不稳定性。

[0159] 实例

[0160] 比较实施例1

[0161] C21在水中的溶解度

[0162] 游离C21的溶解度在许多不同的如总结于下表1中的水性媒介物中进行研究。

[0163] 媒介物(有来源)如下:氯化钠(西格玛(Sigma))、乙醇(99.5%,Kemetyl)、聚乙二醇类(巴斯夫(BASF))、磷酸盐缓冲盐水(PBS)(pH 7.4)(西格玛)、缓冲溶液(pH 2.00)(柠檬酸、氢氧化钠、氯化氢)、缓冲溶液(pH 4.00)(柠檬酸、氢氧化钠)、缓冲溶液(pH 6.00)(柠檬酸、氢氧化钠)、缓冲溶液(pH 8.00)(硼酸、氢氧化钠、氯化氢)和缓冲溶液(pH 10.00)(硼酸、氢氧化钠、氯化氢)(均为默克(Merck))和纯化水(Elga Option 4纯水器)。

[0164] 制备两份游离C21的饱和溶液(从瑞典(Sweden) Södertälje的Syntagon AB获得)。在分析之前,将样品保持磁力搅拌48小时。对于一些样品,将添加的物质溶解,此后再添加以获得饱和溶液。

[0165] 48小时后,测定pH,此后取1mL溶液。未溶解的物质通过离心(1500rpm,30分钟)去除。将上清液用乙腈/H₂O以30:70稀释10至500倍。

[0166] C21含量通过HPLC测定。

[0167] 表1

[0168]

媒介物	浓度(mg/mL) ^a	pH
H ₂ O	0.15	7.3
0.9%NaCl	0.12	7.3
0.9%NaCl	1.58 ^b	8.3 ^c

0.9%NaCl	27.40	9.7 ^c
0.9%NaCl/EtOH 95:5v/v	0.57 ^b	7.9
缓冲液/柠檬酸pH 2.0	3.95	2.3
缓冲液/柠檬酸pH 4.0	0.08	4.0
缓冲液/柠檬酸pH 6.0	0.06	6.0
缓冲液/PBS pH 7.4	0.24	7.7
缓冲液/硼酸pH 8.0	0.50	7.9
缓冲液/硼酸pH 10.0	19.10、19.90	8.7
PEG/H ₂ O (25:75)	0.17	5.5
PEG/H ₂ O (50:50)	0.61	6.2
PG/H ₂ O (10:90)	0.22	7.5
PG/H ₂ O (25:75)	0.30	6.9
PEG/EtOH/H ₂ O (40:10:50)	0.83	6.1
PG/EtOH/H ₂ O (40:10:50)	0.79	6.3

[0169] ^a浓度是两个单独样品的平均值

[0170] ^b浓度是两次进样的平均值(一个样品)

[0171] ^cpH通过添加NaOH调节。

[0172] 高当pH值高于约8.5时,游离C21溶解度显著增加。在0.9%氯化钠溶液中,在pH 9.7时获得高达27.4mg/mL的浓度。

[0173] 在所研究的共溶剂体系中也看到增加的溶解度。然而,该变化不如改变pH那样剧烈。

[0174] C21钠盐的溶解度通过类似实验测定,发现其远高于游离C21。

[0175] 在该实验中,每次向媒介物中少量添加C21钠盐(Syntagon AB)。约20至30mg的钠盐容易溶解在所有测试的媒介物中。将盐连续添加到相同的样品中以获得饱和溶液。这样,可以溶解更高的量,例如40至60mg/mL。溶解度可能甚至高于所测试的媒介物中的溶解度,但鉴于可用的药物化合物的量有限,这一点尚未确定。结果总结于下表2中。

[0176] 表2

[0177]

媒介物	浓度 (mg/mL) ^a	pH
H ₂ O	>65	9.8
0.9%NaCl	>40	9.3
PBS pH 7.4	>40	9.4

[0178] ^a浓度是两个单独样品的平均值

[0179] 比较实例2

[0180] C21水溶液对光的敏感性

[0181] 对游离C21在0.9%氯化钠溶液(pH 9.4)中的稳定性进行研究。

[0182] 在四种不同的储存条件下,对1mg/mL C21溶液研究4周。将溶液通过0.22无菌针头式过滤器过滤以使稳定性测试期间的细菌生长减少到最低程度。样品的纯度通过HPLC进行分析。

[0183] 结果总结于下表3中,其中C21的量以药物初始量的百分比给出。还测定了溶液pH,

并示于表3中的括弧内。

[0184] 表3

储存时间 (周)	游离 C21 的量, 初始%							
	5°C、避光		RT、避光		RT、光照		40°C、避光	
初始 ^a	100	(9.4)	100	(9.4)	100	(9.4)	100	(9.4)
[0185] 1 ^a	101	(9.2)	97	(9.2)	96	(9.0)	101	(9.0)
2 ^b	107	(9.2)	109	(8.9)	44	(8.0)	111	(8.6)
3 ^b	108	(9.1)	105	(9.0)	96	(8.5)	106	(8.7)
4 ^b	108	(9.2)	106	(8.9)	13	(7.7)	107	(8.7)

[0186] ^a分析员A

[0187] ^b分析员B

[0188] 游离C21在5°C、室温 (RT) 和40°C下避光储存4周时,发现其是化学稳定的。当溶液在室温或更高温度下储存时,pH值似乎略有下降,但在低温储存时则不会。

[0189] HPLC色谱图中对应于杂质/降解产物的峰后是其各自的峰面积。对于在5°C,室温/黑暗和40°C下储存的样品,总杂质峰面积为约2.5面积%的C21峰面积。

[0190] 在室温/光照下储存的样品中杂质峰的数量明显增加,这表明该物质暴露于光照时(至少在水的存在下)发生化学降解。特别地,在这种储存条件下,对应于6.9分钟,相对保留时间为0.84时出现峰。

[0191] 在室温/光照条件下储存2周和4周的样品中观察到沉淀,因此在分析前将样品过滤(0.45µm,GHP/Acrodisc)。相对较低的含量分别为44%和13%,这可能是由于在低于8.0的pH下可能发生的C21的沉淀。然而,很明显,含量的降低也是由于在此储存条件下形成降解产物。通过HPLC观察到许多其它杂质峰,这些杂质峰可能与在此储存条件下C21的降解有关。

[0192] 在室温/光照条件下储存数周的样品pH下降的可能解释是,物质的降解引起pH下降,这转而又限制了C21本身溶解度。

[0193] 在相同的储存条件下还研究了C21钠盐的稳定性。结果总结于下表4中。

[0194] 表4

储存时间 (周)	游离 C21 的量, 初始%							
	5°C、避光		RT、避光		RT、光照		40°C、避光	
初始 ^a	100	(8.3)	100	(8.3)	100	(8.3)	100	(8.3)
[0195] 1 ^a	108	(8.5)	115	(8.6)	108	(8.4)	111	(8.6)
2 ^b	113	(8.4)	110	(8.8)	96	(8.0)	111	(8.5)
3 ^b	113	(8.5)	111	(8.8)	72	(8.3)	109	(8.7)
4 ^b	112	(8.5)	112	(8.2)	9	(7.3)	118	(8.1)

[0196] ^a分析员A

[0197] ^b分析员B

[0198] 在分析一周样品时,注意到用于在40°C下储存样品的加热箱破裂。鉴于此,这些样品随后在室温下存放三天。

[0199] 与游离C21一样,在所研究的所有温度下避光存放4周后,钠盐是化学稳定的。对于在室温/光照条件下储存的样品,在与游离C21观察到的相同的相对保留时间处出现峰。还存在许多其它峰,认为其与光诱导的降解有关。

[0200] 因此,结论是在钠盐和游离C21中均发生光诱导降解。

[0201] 这对C21的发展提出了重大挑战。对于任何未来的药品,在药物制造、制剂制造、包装、运输和储存期间,都难以确保同时完全避免环境温度(或更高)、光照和潮湿。

[0202] 随后决定在碳酸盐缓冲液的存在下将C21配制成用于口服给药的钠盐水溶液,浓度为0.2和10mg/mL,用于进一步的临床前和临床开发。发现此类冷冻制剂在聚对苯二甲酸乙二酯(PET)瓶中冷藏储存3个月时以及在-15°C下在冷冻器中储存36个月时是化学稳定的,没有观察到pH或外观或测定值的降解变化。

[0203] 比较实例3

[0204] 制作干燥掺混物的尝试

[0205] 两种包含C21钠盐的简单掺混物胶囊制剂(从瑞典Södertälje的Syntagon AB获得)通过Turbula以67rpm混合20分钟制造。用每种简单掺混物填充10粒胶囊,其组合物示于下表5。将每批胶囊分为三组;在室温和40°C下在冷冻箱中储存6周。

[0206] 表5

成分	量/胶囊(标称 mg)	
	第 1 批	第 2 批
作为钠盐的 C21	25	25
D-甘露醇	264	-
羟基乙酸淀粉钠	31	-
MCC, Pharmacel 102	-	226
交联羧甲基纤维素钠	-	16
硬明胶胶囊	96	96
标称重量/胶囊	388	363

[0207] (来源:D-甘露醇(西格玛奥德里奇(Sigma Aldrich));羟基乙酸淀粉钠(Glycolys®;罗盖特(Roquette));微晶纤维素(MCC, Pharmacel®102, DFE Pharma);交联羧甲基纤维素钠(Vivasol®;JRS Pharma)和硬明胶胶囊(Licaps®Gel T0 Orange, Capsugel)。

[0209] 在6周后,对每批中的三粒胶囊和储存条件进行分析。测定结果、均质性和相关杂质示于下表6(第1批)和7(第2批)中。

[0210] 表6

储存条件	胶囊编号	所发现的 C21 母体标示量 (%)	杂质 (面积-%)		
			1	2	总量 (≥0.05)
冷冻箱/6 周	1	97	0.23	0.02	0.23
	2	98	0.23	0.02	0.23
	3	106	0.25	0.02	0.25
	平均	100	0.24	0.02	0.24
	% RSD	4.9			
RT/6 周	1	95	0.25	0.04	0.25
	2	106	0.25	0.04	0.25
	3	92	0.24	0.04	0.24
	平均	98	0.25	0.04	0.25
	% RSD	7.5			
40°C/6 周	1	94	0.34	0.15	0.49
	2	91	0.33	0.16	0.48
	3	101	0.32	0.14	0.47
	平均	95	0.33	0.15	0.48
	% RSD	5.4			

[0212] 表7

储存条件	胶囊编号	所发现的 C21 母体标示量 (%)	杂质 (面积-%)		
			1	2	总量 (≥0.05)
冷冻箱/6 周	1	105	0.25	0.03	0.25
	2	112	0.25	0.02	0.25
	3	97	0.25	0.03	0.25
	平均	105	0.25	0.03	0.25
	% RSD	7.0			
RT/6 周	1	90	0.28	0.02	0.28
	2	95	0.28	0.03	0.28
	3	97	不适用*	不适用*	不适用*
	平均	94	0.28	0.03	0.28
	% RSD	3.8			
40°C/6 周	1	96	0.53	0.03	0.53
	2	91	0.54	0.03	0.54
	3	90	0.55	0.03	0.55
	平均	92	0.54	0.03	0.54
	% RSD	3.6			

[0214] *) 排除在杂质测定之外, 因为用于该样品的特定针头式过滤器会吸附杂质1 (先前已知用于C21)。

[0215] 对于批次中的每一个批次, 发现在冷藏条件冷冻箱下的平均测定值接近100%。对于这两个批次, 测定值按以下顺序减少: 冷冻箱、室温、40°C。另外地, 对于这两个批次, 有机杂质的总量以相同的顺序增加。

[0216] 在每组胶囊中可见测定结果的显著可变性。在第1批中, 与冷冻箱相比, 在40°C下

储存时杂质的总量高出0.24个面积%单位。新杂质2的增幅最大,从0.02至0.15面积%。已知杂质1增加了0.09个面积%单位。还形成了另外两个杂质峰,刚好低于报告极限0.05面积%。

[0217] 在第2批中,与冷冻箱相比,在40℃下储存时杂质的总量高出0.29个面积%单位。这种增加仅仅是由于杂质1的增加。

[0218] 对对环境室温下储存的每个批次胶囊中的三粒胶囊的溶出度进行分析。第1批在15分钟时完全释放,数据可变性低。对于第2批,三粒胶囊中有两粒在30分钟时完全释放,但结果有很大的可变性。

[0219] 在稳定性测试期间看到的两种早期简单掺混物胶囊制剂中C21的降解高得令人无法接受。C21胶囊制剂的化学稳定性成为持续开发工作的主焦点。此外,得出的结论是,为了获得均质粉末掺混物,可能需要进一步的工作。

[0220] 比较实例4

[0221] 相容性研究

[0222] 对以上比较实例3中的胶囊中使用的赋形剂连同一些另外的赋形剂一起进行评价(参见下表8)。

[0223] 将这些实验中使用的C21(钠盐)研磨并使其通过300 μ m筛。每种赋形剂和C21的混合物按照表8中指定的量通过充分混合来制备。C21与各种填充剂(D-甘露醇、MCC、乳糖一水合物和HPMC)的比例被调整以得到相当于胶囊的较大部分的体积。

[0224] 用C21填充每种类型的三粒胶囊。在分析之前,所有制剂均在60℃的加速稳定性条件下储存12天。

[0225] 表8

化学	样品编号									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
C21 (mg)	26	26	25	25	24	26	25	25	25	25
D-甘露醇 (mg)	464	-	-	-	-	-	-	-	-	-
羟基乙酸淀粉钠 (mg)	-	35	-	-	-	-	-	-	-	-
MCC, Pharmacel 102 (mg)	-	-	229	-	-	-	-	-	-	-
交联羧甲基纤维素钠 (mg)	-	-	-	17	-	-	-	-	-	-
硬明胶胶囊	-	-	-	-	3粒	-	-	-	-	-
MCC, Vivapur 102 (mg)	-	-	-	-	-	229	-	-	-	-
乳糖一水合物 (mg)	-	-	-	-	-	-	249	-	-	-
HPMC 美施乐 (Methocel) (mg)	-	-	-	-	-	-	-	259	-	-
HPMC 胶囊	-	-	-	-	-	-	-	-	3粒	-

[0227] (与上述测试材料不同的材料来源:MCC (Vivapur® 102, JRS Pharma); 乳糖一水合物 (InhaLac® 400, 美剂乐 (Meggle)); 羟丙基甲基纤维素 (HPMC, Methocel™ K100 Premium, 卡乐康 (Colorcon)); 和HPMC胶囊 (Licaps® 0号; Capsugel))

[0228] 60℃下12天后相关杂质分析的结果示于下表9和图1中。

[0229] 表9

[0230] 降解

样品编号	化学	杂质总量 (≥ 0.05 %)	个别杂质 (面积%)				
			1	2	3	4	5
1	D-甘露醇	0.26	0.26				
2	羟基乙酸淀粉钠	0.73	0.53	0.20			
3	MCC Pharmacel 102	11.1	11.0				0.0
4	交联羧甲基纤维素钠	0.52	0.52				
5	Licaps 硬明胶胶囊	0.28	0.28				
6	MCC Vivapur 102	0.56	0.56				
7	乳糖一水合物	0.48	0.40			0.08	
8	HPMC 美施乐	1.74	1.74				
9	Licaps HPMC 胶囊	0.35	0.30		0.05		
10 参考	仅 C21	0.26	0.26				

[0232] 在加速稳定性研究中,在1号样品和5号样品中未观察到C21的降解,在参考样品中也未观察到。在3号样品中,发生了非常大的C21至杂质1的降解,并且在8号样品中表现出类似的降解。所有其它混合物表现出C21的降解,并且在一些混合物中,除已知杂质1外,还形成新的降解产物。

[0233] 除了上述崩解剂(羟基乙酸淀粉钠和交联羧甲基纤维素钠)之外,还测试了两种不同类型的交联聚维酮(Kollidon® CL (A型)和Kollidon® CL-SF (B型)(均为巴斯夫)。

[0234] 制备130mg交联聚维酮和200mg C21的混合物,并使用Turbula混合器充分混合10分钟。所有这些制剂在时间零点以及在60°C下在加速稳定性条件下储存12天后进行分析。

[0235] 在60°C下进行的研究的相关杂质分析结果示于下表10中。在混合物中的任何混合物均未观察到C21的显著降解。使用科Kollidon CL观察到的杂质峰编号6和7在开始时存在。

[0236] 表10

被测试的 Kollidon	时间点 (天)	杂质总量 (≥ 0.05%)	个别杂质 (面积%)		
			1	6	7
CL, A 型	0	0.26	0.26	0.01	0.01
	12	0.28	0.28	0.01	0.01
CL-SF, B 型	0	0.25	0.25	n.d. ¹	n.d. ¹
	12	0.25	0.25	n.d. ¹	n.d. ¹

[0238] ¹峰<0.003面积-%

[0239] 相容性测试表明C21与甘露醇、两种类型的Kollidon,CL和CL-SF以及Licaps硬明胶胶囊一起是稳定的,但与所有其它被测试的赋形剂存在各种稳定性问题。

[0240] 比较实例5

[0241] 混合研究

[0242] 生产C21钠盐均质粉末混合物的能力是早期简单掺混物胶囊制剂实验后的值得关注的问题(参见上述比较实例3)。

[0243] 选择与上述比较实例3和4中提到的不同等级的甘露醇用于进一步研究,目的在于确定适当的混合参数并提供可填充到胶囊中的化学稳定且均质的粉末混合物。

[0244] C21钠盐与来自两个不同制造商的7种不同类型的甘露醇一起使用。

[0245] 将C21和甘露醇添加到玻璃烧瓶中并使用Turbula混合器混合在一起。在混合时间为30分钟时,对每个烧瓶进行均质性取样并对相关杂质进行分析。

[0246] 在稳定性分析中,各粉末混合物的等分试样也要在60℃下放置12天。对于除一种以外的所有甘露醇混合物,C21的标称含量为7.4%w/w(按游离C21计算),其中还测试了附加强度14.8%w/w。

[0247] 结果示于下表11中。

[0248] 表11

甘露醇	样品制备	所发现的 C21 标示量 (%)
Mannogem EZ 喷雾干燥	1	98.9
	2	101.8
	3	99.2
	平均值	99.9
	%RSD	1.6
Mannogem EZ 喷雾干燥 (以 C21 计 14.8% w/w)	1	95.3
	2	104.1
	3	89.3
	平均值	96.2
	%RSD	7.7
Mannogem 颗粒状	1	66.5
	2	71.7
	3	67.6
	平均值	68.6
	%RSD	4.0
Mannogem 2080 颗粒状	1	78.5
	2	108.3
	3	93.6
	平均值	93.5
	%RSD	16
Pearlitol 100 SD	1	99.7
	2	88.7
	3	153.2
	平均值	114
	%RSD	30
Pearlitol 200 SD	1	101.3
	2	132.6
	3	126.0
	平均值	120
	%RSD	14
Pearlitol 300 DC	1	59.6
	2	73.9
	3	75.9
	平均值	70
	%RSD	13
Pearlitol 500 DC	1	70.2
	2	66.5
	3	64.0
	平均值	67
	%RSD	4.6

[0249]

[0250] (来源:所有 Mannogem®类型 (SPI Pharma) 和所有 Pearlitol®类型 (罗盖特))。

[0251] 仅对两种浓度的 Mannogem EZ (喷雾干燥) 甘露醇 (平均粒径为 150 至 200 μm) 观察到具有可接受的均质性。

[0252] 然而, 观察到数据点的可变性, 虽然其对于强度 7.4% 是合理的, 但对于 14.8% 强

度则高得多。所有其它类型的甘露醇均质性不足,而可变性高或非常高。在这方面,注意到在将甘露聚糖颗粒、Pearlitol 300DC和Pearlitol 500DC混合的烧瓶中,部分材料牢固地粘附到玻璃壁上。基于所发现的少量C21,认为较高量的API存在于该粘性材料中。

[0253] 在60°C下进行12天的加速稳定性研究的结果示于下表12中。

[0254] 表12

化学品和类型	所形成的杂质≥ 0.05% (面积%)				
	1	2	3	8	9
仅 C21, 参考值	0.26	-	-	-	-
甘露醇 Mannogem EZ (喷雾干燥) 参考 (无 C21)	-	-	-	-	-
甘露醇 Mannogem EZ (喷雾干燥)	0.26	-	-	0.01	0.01
甘露醇 Mannogem EZ (喷雾干燥) 14.8% C21	0.26	0.01	0.02	0.01	0.01
甘露醇 Mannogem 颗粒状	0.27	0.01	0.02	0.01	0.01
甘露醇 Mannogem 2080 颗粒状	0.27	-	-	0.01	0.01
甘露醇 Pearlitol 100 SD	0.29	0.01	0.02	0.04	0.04
甘露醇 Pearlitol 200 SD	0.26	**	**	0.01	0.02
甘露醇 Pearlitol 300 DC	0.28	-	0.02	0.03	0.04
甘露醇 Pearlitol 500 DC	0.29	0.02	0.06	0.03	0.04
交联聚维酮 Kollidon CL	0.28	0.01*	0.01*	-	-
交联聚维酮 Kollidon CL-SF	0.25	-	-	-	-

[0255] *) 已经在T=0时在该水平观察到

[0256] **) 在T=0时,两者均处于0.01面积-%的水平

[0257] 发现C21对所有类型的甘露醇都相当稳定,尽管对于所有测试类型都形成了两种新杂质(以上编号为8和9)。60°C下8天的加速稳定性研究已表明,这2种杂质不是甘露醇的降解产物。不管怎样,这些杂质的水平都是偏低的。

[0258] 在使用Kollidon的混合实验中较早检测到两种其它杂质(参见上述比较实例4)。杂质被怀疑是C21的非均质分布降解产物。

[0259] 杂质似乎来了又去,这不是一种容易解释的行为。已知杂质1表现出少量增加。

[0260] 比较实例6

[0261] 比例增大混合研究

[0262] 将C21和Mannogem EZ(喷雾干燥)甘露醇添加到玻璃烧瓶中并在Turbula混合器上混合。C21的标称含量为7.78%w/w(按游离C21计算)。

[0263] 在混合时间15、30、45、60和90分钟后,对烧瓶取样供均质性分析。在90分钟时取出最后一个样品后,使剩余的批料通过300µm筛,放入玻璃烧瓶中,然后在取样前用Turbula混合器进一步混合30分钟。结果示于下表13中。

[0264] 表13

混合时间 (分钟)	样品制备	所发现的 C21 标示量 (%)
15	1	103.3
	2	89.7
	3	95.3
	4	91.9
	5	100.8
	平均值	96.2
	%RSD	6.0
30	1	99.5
	2	102.4
	3	99.5
	4	97.4
	5	109.7
	平均值	101.7
	%RSD	4.7
45	1	102.9
	2	105.6
	3	102.9
	4	105.3
	5	96.3
	平均值	102.6
	%RSD	3.7
60	1	103.1
	2	108.8
	3	94.2
	4	110.9
	5	100.0
	平均值	103.4
	%RSD	6.5
90	1	96.6
	2	104.8
	3	103.1
	4	103.1
	5	100.4
	平均值	101.6
	%RSD	3.1
90 + 筛分和混合	1	87.7
	2	89.2
	3	89.1
	4	88.7
	5	88.7
	平均值	88.7
	%RSD	0.67

[0266] 与15分钟的混合时间相比,当混合时间为30分钟或更长时,C21的测定平均值接近

[0267]

100%。然而,在每次混合时间长达90分钟的情况下,测定值存在很大程度的可变性(3至7% RSD)。进一步地,矛盾的是,均质性并没有随着混合时间的推移而改善。在筛选不同类型的甘露醇期间中发现的Mannogem EZ(喷雾干燥)的良好均质性(参见上述比较实例5)不能重复。

[0269] 最终筛分和混合得到均质混合物,0.7% RSD,但是C21的测定值从102%大幅降低至89%。这种降低最可能是由于含有更多粒径为100至400 μm 的聚集体的C21的粒径分布。

[0270] 比较实例7

[0271] 微粉化后混合

[0272] 然后决定在继续与甘露醇混合实验之前尝试将C21微粒化。

[0273] 将C21的等分试样送至Jetpharma(瑞士巴勒纳(Balerna, Switzerland))以通过喷射研磨微粉化,目的在于破碎粒径为100至400 μm 的聚集体,以便与甘露醇制成均质混合物。

[0274] 发现C21的化学纯度在微粉化期间没有显著变化,并且材料中晶体的粒径分布变得更窄。

[0275] 喷射研磨的C21的光学显微镜显示晶体呈棒状,长度从几 μm 至50 μm 不等。晶体相互吸引,形成松散的簇。

[0276] 将微粉化后的C21和甘露醇,Mannogem EZ(喷雾干燥)以与上述比较实例6中所述类似的方式进行混合。同样,尽管混合时间为45分钟或更长时,C21测定的平均值接近100%,但在各混合时间的测定中存在大的可变性(4至10% RSD)。

[0277] 进一步地,同样,最终筛分和混合得到均质混合物,0.7% RSD,但C21的测定值从103%大幅降低至88%。该降低与在以上比较实例6中观察到的非微粉化C21的损失幅度相同。

[0278] 比较实例8

[0279] 使用助流剂进行混合

[0280] 在混合实验期间,观察到一些粉末混合物牢固地粘附到玻璃烧瓶的壁上。

[0281] 因此,不管混合之前的粒径如何均匀,结果强烈表明C21具有形成聚集体的倾向。

[0282] 尝试通过添加胶态二氧化硅来解决该问题。使用未微粉化的C21和微粉化后的C21(参见以上比较实例7),并与甘露醇(Mannogem EZ(喷雾干燥)和Aerosil 200胶态二氧化硅混合。

[0283] 使用Turbula混合器将C21与胶态二氧化硅(Aerosil®200Pharma, 赢创工业集团(Evonik Industries))在玻璃烧瓶中预混合10分钟,然后添加甘露醇并继续混合。采用与上述相同的混合和取样程序。

[0284] 在混合期间,观察到团块,其数量随着混合时间的延长而减少。甘露醇本身从一开始就含有易崩解的团块。在混合时间为30分钟时,对质量为36mg(占胶囊量的约1/10)的单个团块进行分离和分析。

[0285] 该团块中C21的含量仅为标称含量的24%,这表明甘露醇可能需要在与C21混合之前进行筛分。

[0286] 在均质性分析中,C21测定的平均值最初非常高(205%),但在30分钟和更长的混合时间下降至约100%。可变性随着混合时间的增加而稳定地降低,但充其量为6%(即,远非不可接受)。

[0287] 最终筛分和混合得到相当均质的混合物(1.6% RSD),但C21的测定值从103%大幅降低至75%。这种降低甚至比在以上比较实例5和6(即没有胶态二氧化硅)中观察到的还要大,这是非常令人惊讶的。

[0288] 微粉化后的C21也观察到类似的结果。同样,C21具有聚集在一起的倾向。均质性在混合30分钟后增加,然后随着混合时间的延长而降低。测定值最终出乎意料地低(90%)。尽管可变性随着混合时间的增加而稳定降低,但充其量为11%(即,远非不可接受)。

[0289] 最终筛分和混合得到相当均质的混合物(1.2% RSD),但C21的测定值已从90%大幅降低至81%。60分钟后,测定值降低至低于100%的趋势表明存在严重的混合问题。

[0290] 发现,在充分混合后,随后进行最终筛分和混合后,才能制备出类似于均质混合物的任何物质。

[0291] 比较实例9

[0292] 更换容器

[0293] 尝试确定混合容器的性质是否对结果有任何影响。使C21和甘露醇(Mannogem EZ(喷雾干燥))通过300 μ m筛以去除团块。将成分添加到聚乙烯(PE-HD)罐中并如上混合。

[0294] 同样,在混合期间,观察到一些团块已经形成并且壁和盖均覆盖有一层粉末。

[0295] 测定C21的平均值最初为103%,并且再次降低至60分钟的时间点。可变性大,但随着混合时间的增加而降低。

[0296] 最终筛分和混合得到均质混合物(0.9% RSD),但是C21的测定值再次大幅降低(约16%),这意味着塑料罐比玻璃更倾向于吸附C21。实际上,发现包括盖的罐壁覆盖有一层粉末。

[0297] 因此,综上所述,当C21钠盐在干燥状态下与许多常规赋形剂混合时,发现会产生出乎意料的化学不稳定性。C21钠盐还具有针状颗粒,并且是粘性的,因此容易聚集在一起,并且因此C21钠盐不能容易地与常规赋形剂混合以得到含量均匀性可接受的粉末混合物。

[0298] 另外地,当使用蜗杆将设备用于自动称量时,API粘在螺杆上并且不会从小瓶中脱落。

[0299] 实施例10

[0300] 本发明的剂型I

[0301] 赋形剂混合物用包含甘露醇(Pearlitol® 25C(平均粒径直径25 μ m;罗盖特;247.75g)和胶态二氧化硅(Aerosil赢创;0.25g)的组合物制备。

[0302] 将大约一半重量的甘露醇置于V型搅拌器内的3L V型壳中(Dott. Bonapace,意大利林比亚泰(Limbiate, Italy)),随后放入所有的胶态二氧化硅。然后将剩余的甘露醇添加到V型壳中,并在30rpm掺混10分钟。

[0303] 然后通过800 μ m筛对赋形剂掺混物进行筛分,然后以30rpm再掺混20分钟。

[0304] 此后,称取500mL量筒,并将100mL各赋形剂掺混物倒入量筒中。称取50g C21钠盐(由瑞典Södertälje的Ardena(原Syntagon AB)合成)并转移到量筒中。读取总体积($V_{\text{总}}$)。

[0305] 然后再将赋形剂掺混物添加至370mL(在量筒上)。将所得物轻轻敲打10次,再添加赋形剂掺混物至350mL以补偿体积减少,随后轻轻敲打5次(最终体积为340mL)。称量填充后的量筒的总质量,并且混合物的体积密度(d体积)测定为0.4g/mL。

[0306] 然后将量筒的内容物转移到V型搅拌器的3L V型壳中,以30rpm掺混10分钟,随后

通过500 μ m筛进行筛分,并以30rpm最终掺混40分钟。

[0307] 注意到掺混物粘附到V型壳的金属壁上并形成团块。因此决定通过800 μ m筛进行进一步的筛分步骤,然后以30rpm再掺混30分钟。

[0308] 在制备掺混物后,通过将约270mg掺混物样品(对应于1粒胶囊的填充重量)称取到100mL容量瓶中,添加40mL MilliQ水并超声处理20分钟,添加40mL甲醇并再超声处理20分钟来测定掺混物均匀性。平衡至室温后,将1.0mL样品溶液添加到10mL容量瓶中。随后用甲醇稀释并混合。

[0309] 样品通过0.45 μ m PTFE膜针头式过滤器过滤,并弃去前3mL滤液。C21钠盐的量通过UHPLC测定。所得溶液应含有0.1mg/mL的C21钠盐(针对100%的标称样品浓度)。

[0310] 掺混物均匀性结果示于下表14中。

[0311] 表14

样品	测定值(%, l.c.)
1	98.0
2	95.4
3	99.9
4	96.7
5	96.2
6	97.6
均值	97.3
RSD	1.6

[0313] 观察到良好的掺混物均匀性结果(即,平均测定值介于95.0和105.0%之间,l.c.和RSD低于2.0%)。

[0314] 使用手动Feton®封装设备对460粒胶囊(即3 \times 120和1 \times 100; Vcaps®Plus,0号,白色不透明;Capsugel)进行人工填充。重量分类通过对胶囊的净填充重量施加5%的容许限度来完成。

[0315] 含量均匀性使用与上述相同的UHPLC方法进行测定(除了称量、打开胶囊并将内容物和壳转移到100mL容量瓶中)。

[0316] 对30粒胶囊进行评估。对n=10粒(所测量的前10粒胶囊)和n=30粒胶囊进行评估。含量均匀性结果示于下表15中。

[0317] 表15

复制	测定值 (%, l.c.)	复制	测定值 (%, l.c.)	复制	测定值 (%, l.c.)
1	98.5	11	95.3	21	102.5
2	98.5	12	95.0	22	93.4
3	95.8	13	100.7	23	94.4
4	96.5	14	100.5	24	96.0
5	93.6	15	94.9	25	94.3
6	99.7	16	98.3	26	98.8
7	97.0	17	97.1	27	101.3
8	94.4	18	93.2	28	96.4
9	95.0	19	100.0	29	92.7
10	101.0	20	99.1	30	97.6
n = 10	均值	97.1	不适用		
	SD	2.3	不适用		
	RSD	2.4	不适用		
	k	2.4	不适用		
	AV	7.0	不适用		
n = 30	均值	97.0			
	SD	2.7			
	RSD	2.8			
	k	2.0			
	AV	6.9			

[0319] 对于n=10和n=30,均获得了可接受的含量均匀性结果。

[0320] 实施例11

[0321] 本发明的剂型II

[0322] 赋形剂掺混物基本上按照以上实例10中所述制备,只是在最终掺混物中甘露醇:二氧化硅的最终比例为99.17:0.83。

[0323] 在其制造后,称取37.725g赋形剂掺混物并添加到V型搅拌器的3L V型壳中。然后向V型壳中添加50g C21钠盐。然后再向V型壳中添加37.725g赋形剂掺混物,随后以30rpm掺混10分钟。

[0324] 然后将所得掺混物通过800 μ m筛筛分两次,随后以30rpm掺混40分钟。然后将该掺混物通过800 μ m筛进行筛分,随后以30rpm再掺混15分钟。

[0325] 然后掺混物均匀性基本上根据以上实例10中所述的程序来测定。再稀释样品制备物的初始样品储备溶液并再分析以排除实验室(稀释)误差后,精确的掺混物均匀性结果示于下表16中。

[0326] 表16

样品	测定值(%, l.c.)
1	98.0
2	100.4
3	100.3
4	99.8

5	100.1
6	100.7
均值	99.9
RSD	1.0

[0328] 观察到良好的掺混物均匀性结果。

[0329] 对胶囊进行填充并使用与以上实例10中所述相同的UHPLC方法对含量均匀性进行测定。含量均匀性结果示于下表17中。

[0330] 表17

复制	测定值 (%, I.c.)	复制	测定值 (%, I.c.)	复制	测定值 (%, I.c.)
1	98.0	11	99.4	21	98.1
2	98.3	12	99.0	22	97.9
3	102.5	13	99.5	23	95.1
4	99.5	14	99.7	24	95.9
5	101.4	15	99.5	25	97.8
6	96.9	16	99.0	26	98.4
7	98.4	17	96.0	27	100.8
8	100.3	18	97.4	28	96.9
9	103.2	19	96.4	29	95.5
10	98.4	20	96.0	30	99.0
n = 10	均值	99.1		不适用	
	SD	2.1		不适用	
	RSD	2.1		不适用	
	k	2.4		不适用	
	AV	5.0		不适用	
n = 30	均值	98.5			
	SD	2.0			
	RSD	2.0			
	k	2.0			
	AV	3.9			

[0332] 对于n=10和n=30,均获得了可接受的含量均匀性结果。

[0333] 实施例12

[0334] 根据本发明的组合物I

[0335] 赋形剂掺混物通过将2.6g胶态二氧化硅称取到称量舟中来制备。然后称取197.4g甘露醇(Pearlitol®50C,来自相同的供应商的平均粒径直径(50 μ m)略大的甘露醇),并将大约一半的量倒入V型搅拌器的3L V型壳中。然后向到V型壳添加所称取量的助流剂,随后添加剩余的甘露醇。将所得混合物以30rpm掺混10分钟。

[0336] 然后将掺混物通过800 μ m筛进行筛分,然后返回搅拌器以30rpm掺混20分钟。

[0337] 将大约75mL赋形剂掺混物添加到预称量的500mL量筒中。称取26.4g C21钠盐并添加到量筒中,然后再添加掺混至370mL的赋形剂,随后轻轻敲打10次。添加另外的赋形剂掺混物至350mL以补偿体积减少,随后轻轻敲打5次(验证的最终体积为340mL)。

[0338] 测定圆筒与其内容物的总质量并计算内容物的净质量,然后转移到3L V型壳,以

30rpm掺混10分钟,将所得掺混物通过400 μ m筛进行筛分并以30rpm再掺混20分钟。

[0339] 基于上述体积测定,50mg C21/胶囊的新组合物如下表18所示。

[0340] 表18

成分	组合物	
	mg/胶囊	% w/w
C21 钠盐	52.8	20.44
甘露醇 (Pearlitol 50C)	203.38	78.73
胶态二氧化硅 (Aerosil 200)	2.14	0.83

[0342] 实施例13

[0343] 根据本发明的组合物II

[0344] 使用与上述实例12中所述基本相同的掺混方法由0.642g胶态二氧化硅、61.014g甘露醇 (Pearlitol 50C) 和15.84g C21钠盐制备120粒活性胶囊。

[0345] 在制造赋形剂掺混物后,将其一半再添加到3L V型壳中,随后添加C21,然后添加剩余的赋形剂掺混物,然后以30rpm掺混10分钟,通过800 μ m筛进行筛分,最后以30rpm再掺混20分钟。

[0346] 掺混物均匀性按照以上实例10中所述进行测定,结果示于下表19中。

[0347] 表19

样品	测定值(%, l.c.)
1	99.7
2	98.4
3	97.5
4	101.4
5	98.9
6	98.9
均值	99.1
RSD	1.4

[0349] 掺混物均匀性结果是可接受的。使用手动Feton®封装设备对120粒胶囊进行人工填充。重量分类通过对胶囊的净填充重量施加5%的容许限度来完成,发现结果是可接受的。

[0350] 实施例14

[0351] 本发明的剂型III (比例增大)

[0352] 通过使用21.4g胶态二氧化硅、2033.8g甘露醇 (Pearlitol 50C) 和528g C21钠盐 (Ardena, 拉脱维亚里加 (Riga, Latvia)), 使用与以上实例13中所述基本相同的掺混方法制备10,000粒胶囊。采用具有25L V型壳的较大V型搅拌器 (Multiblender, Pharmatech, 英国 (UK))。

[0353] 掺混物均匀性按照以上实例10中所述进行测定,并示于下表20中。

[0354] 表20

样品	测定值(%, l.c.)
----	--------------

1	100.3
2	102.1
3	104.1
4	100.9
5	98.7
6	99.3
均值	100.9
RSD	1.9

[0356] 掺混物均匀性结果是可接受的。

[0357] 此后,将26.1g硬脂酸镁(Ligamed®MF-2-V, Peter Greven, 德国)通过800 μ m筛进行筛分并添加到掺混物中,随后以15rpm最终掺混15分钟。

[0358] 最终组合物如下表21所示。

[0359] 表21

成分	组合物	
	mg/胶囊	% w/w
C21 钠盐	52.8	20.24
甘露醇 (Pearlitol 50C)	203.38	77.93
胶态二氧化硅 (Aerosil 200)	2.14	0.82
硬脂酸镁 (Ligamed MF-2-V)	2.61	1.00

[0361] 大约6,700粒胶囊使用MG Compact (MG2, 意大利博洛尼亚 (Bologna, Italy)) 与0号剂量器进行封装,其中应用了以下设置:腔室-11mm;压缩-0mm;粉末层:30.0mm。

[0362] 重量分类通过对胶囊的净填充重量施加5%的容许限度来完成,并发现为18.6%。在封装后,将胶囊手动初级包装在100mL高密度聚乙烯 (HDPE) 罐中,该罐具有包含干燥剂的防儿童开启的显窃启盖 (56粒胶囊/罐)。总共生产了97罐并贴上标签供临床试验使用。

[0363] 实施例15

[0364] 本发明剂型的稳定性研究

[0365] 在研究中对以上实例14中获得的胶囊进行测试以评价在以下ICH (国际协调理事会 (International Council of Harmonisation)) 储存条件下临床代表性包装的稳定性:
(i) 25°C和60% RH (长期储存条件) 和 (ii) 40°C和75% RH (加速储存条件)。

[0366] 稳定性数据示于下表22中。

[0367] 表22

条件	时间 (M)	所发现的 C21 母体对标示量 (%)	杂质 (%， w/w)				溶出度
			1	2	3	总量	30 分钟时的 Q 平均值 (最小值-最大值)
[0368] 25°C和 60% RH	初始	100.8	0.16	0.16	<0.10	0.32	95 (91 至 98)
	1	100.0	0.21	0.16	0.10	0.46	99 (95 至 102)
	3	100.1	0.16	0.17	<0.10	0.33	95 (94 至 96)
	6	99.1	0.22	0.16	<0.10	0.38	104 (102 至 107)
	12	99.7	0.17	0.14	<0.10	0.31	100 (97 至 103)
40°C和 75% RH	1	99.6	0.21	0.16	<0.10	0.37	97 (93 至 104)
	3	99.3	0.21	0.18	<0.10	0.38	95 (91 至 99)
	6	100.4	0.25	0.15	<0.10	0.40	101 (96 至 105)

[0369] 在25°C和60% RH下储存12个月以及在40°C和75% RH下储存6个月后,在稳定性结果中未观察到显著变化,并且所有结果均符合适用的验收标准。

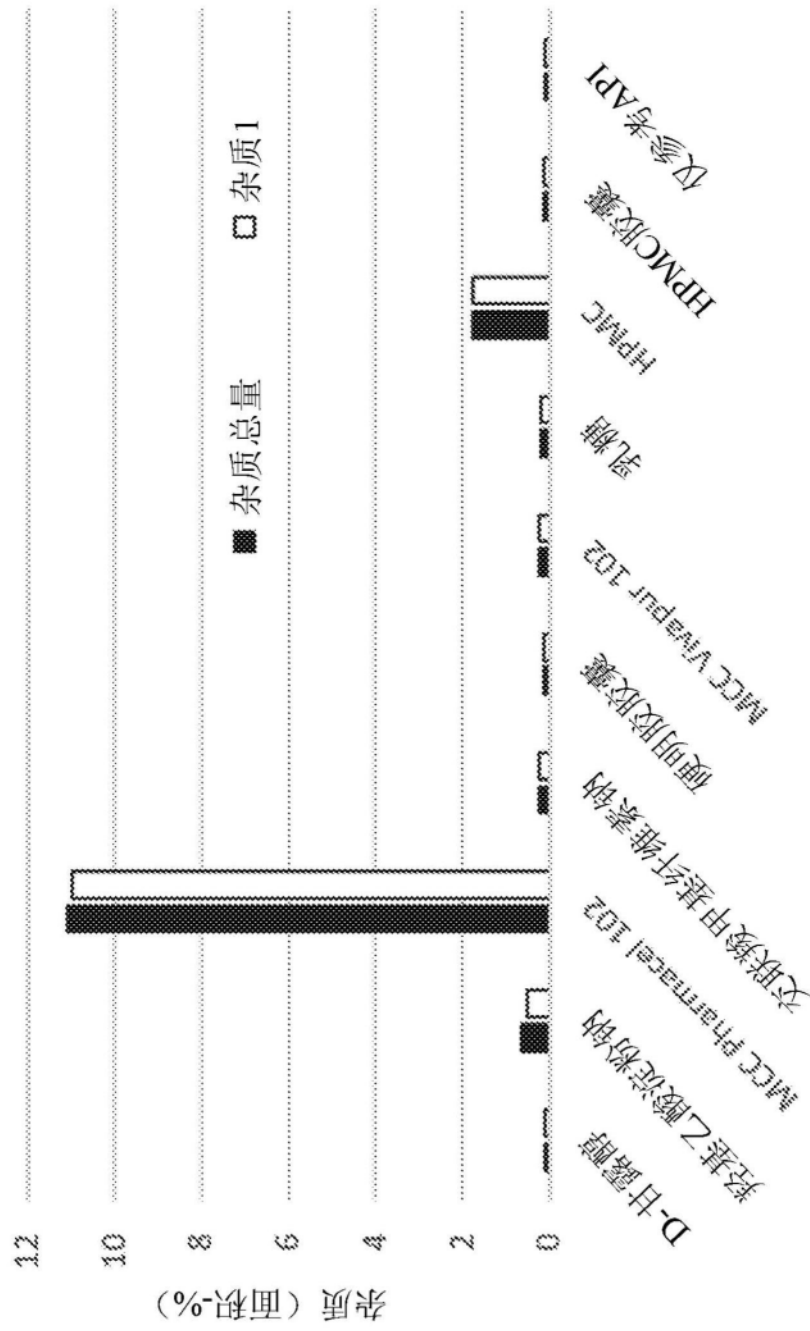


图1