(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119212685 A
(43)申请公布日 2024.12.27

(21)申请号 202380035252.5
(22)申请日 2023.04.20
(30)优先权数据
22169513.3 2022.04.22 EP
22209460.9 2022.11.24 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/060373 2023.04.20
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/203173 EN 2023.10.26
(71)申请人 普罗列维生物公司
地址 瑞典利姆港
(72)发明人 S·古普塔 D·巴尔-沙洛姆
(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
专利代理师 于磊
(51)Int.Cl.
A61K 9/20(2006.01)

权利要求书6页 说明书21页 附图12页

(54)发明名称

用于活性成分改良释放的组合物

(57)摘要

本公开涉及能够调节内分泌或激素信号传导的活性成分的缓释组合物及其用途的领域。根据本公开的制剂适应24小时周期内自然信号传导的波动水平的时间治疗事件。

CN 119212685 A

1.一种组合物,其包含:

a.能够调节激素或内分泌信号传导的活性成分或其药学上可接受的盐,

b.其总量为0.1wt%至20wt%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

c.其量为80wt%至99.9wt%的聚氧化乙烯(PEO)。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中所述活性成分为三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1所述的组合物,其中所述活性成分或其药学上可接受的盐选自:甲状腺激素或甲状腺激素调节剂,如三碘甲状腺原氨酸或三碘甲状腺素;多巴胺再摄取抑制剂;血清素再摄取抑制剂;肾素抑制剂;血管紧张素抑制剂;血管紧张素受体拮抗剂;血管紧张素转换酶抑制剂;肾素-血管紧张素-醛固酮通路抑制剂;催乳素释放剂;褪黑素受体激动剂,如褪黑素;皮质类固醇,如氢化可的松、泼尼松龙、泼尼松;促卵泡激素受体激动剂;雄激素,如睾酮或睾酮衍生物;生长激素促分泌素;胃饥饿素受体激动剂;成纤维细胞生长因子21类似物;成纤维细胞生长因子21受体激动剂;脂联素受体激动剂;瘦素类似物;瘦素受体激动剂和血管升压素受体激动剂。

4.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述活性成分或其药学上可接受的盐能够调节内分泌因子或激素的水平。

5.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述活性成分为激素或内分泌因子。

6.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述激素或内分泌信号传导的自然信号传导水平;或者所述激素或内分泌因子的自然水平以24小时的周期振荡。

7.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述激素或内分泌信号传导的自然信号传导水平;或者所述激素或内分泌因子的自然水平在夜间或清晨增加或减少。

8.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述内分泌因子或激素的自然水平在上午12点至上午7点之间增加或减少。

9.根据权利要求中任一项所述的组合物,其中所述激素或内分泌信号传导的自然信号传导水平;或者所述激素或内分泌因子的自然水平在主要睡眠周期开始后1至6小时增加或减少,例如在主要睡眠周期开始后1至5小时、1至4小时或1至3小时增加或减少。

10.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述活性成分以小于所述组合物的10wt%、例如低于所述组合物的5wt%、例如低于所述组合物的2wt%的量存在。

11.根据权利要求1和3至10中任一项所述的组合物,其中所述活性成分为甲状腺激素。

12.根据权利要求11所述的组合物,其中所述活性成分为三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐。

13.根据权利要求12所述的组合物,其中所述组合物基本上不含三碘甲状腺素或其药学上可接受的盐。

14.根据权利要求2和12至13中任一项所述的组合物,其中三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐以1μg至100μg,例如约2μg至70μg,例如约5μg至50μg的量存在。

15.根据权利要求2和12至14中任一项所述的组合物,其中三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐以5μg至50μg,例如5μg至7μg,例如7μg至9μg,例如9μg至11μg,例如11μg至13μ

g,例如13μg至15μg,例如15μg至17μg,例如19μg至21μg,例如21μg至23μg,例如23μg至25μg,例如25μg至27μg,例如27μg至29μg,例如29μg至31μg,例如31μg至33μg,例如33μg至35μg,例如35μg至37μg,例如37μg至39μg,例如39μg至41μg,例如41μg至43μg,例如43μg至45μg,例如45μg至47μg,例如47μg至50μg的量存在。

16.根据权利要求2和12至15中任一项所述的组合物,其中所述三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐为放射性标记的。

17.根据权利要求11所述的组合物,其中所述活性成分为甲状腺素或其药学上可接受的盐。

18.根据权利要求1和3至10中任一项所述的组合物,其中所述活性成分是多巴胺再摄取抑制剂或其药学上可接受的盐,例如安非他酮、wellbutrin、forfivo或aplezin。

19.根据权利要求1和3至10中任一项所述的组合物,其中所述活性成分为血清素再摄取抑制剂或其药学上可接受的盐,例如舍曲林、氟西汀、西酞普兰、依他普仑、帕罗西汀或氟伏沙明。

20.根据权利要求1和3至10中任一项所述的组合物,其中所述活性成分为褪黑素受体激动剂或其药学上可接受的盐,例如褪黑素。

21.根据权利要求1和3至10和20中任一项所述的组合物,其中所述活性成分为褪黑素或其药学上可接受的盐。

22.根据权利要求1和3至10中任一项所述的组合物,其中所述活性成分为能够降低血压的肾素抑制剂或其药学上可接受的盐,例如阿利吉仑。

23.根据权利要求1和3至10中任一项所述的组合物,其中所述活性成分为能够降低血压的血管紧张素抑制剂或其药学上可接受的盐。

24.根据权利要求1和3至10中任一项所述的组合物,其中所述活性成分为能够诱导催乳素分泌的催乳素释放剂或其药学上可接受的盐。

25.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述活性成分不是甲氨蝶呤。

26.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述HPMC-AS以约1%至20%,例如约2%至20%,例如约5%至15%,例如约6%至14%,例如约7%至13%,例如约8%至12%,例如约9%至11%,例如约10%的量存在。

27.根据权利要求26所述的组合物,其中所述组合物不包含HPMC,例如其中所述组合物基本上不含HPMC。

28.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述羟丙基甲基纤维素以约1%至20%,例如约2%至20%,例如约5%至15%,例如约6%至14%,例如约7%至13%,例如约8%至12%,例如约9%至11%,例如约10%的量存在。

29.根据权利要求28所述的组合物,其中所述组合物不包含HPMC-AS,例如其中所述组合物基本上不含HPMC-AS。

30.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述HPMC_AS和/或羟丙基甲基纤维素以约1%至20%,例如约2%至20%,例如约5%至15%,例如约6%至14%,例如约7%至13%,例如约8%至12%,例如约9%至11%,例如约10%的总量存在。

31.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述PEO的平均分子量为10kDa至2000kDa,例如50kDa至1000kDa,例如100kDa至500kDa,例如150kDa至300kDa。

32.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中PEO以约80％至99％,例如约85％至95％,例如约88％至92％,例如约90％的量存在。

33.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述PEO以约85％至95％,例如85％至86％,例如86％至87％,例如87％至88％,例如88％至89％,例如89％至90％,例如90％至91％,例如91％至92％,例如92％至93％,例如93％至94％,例如94％至95wt％的量存在。

34.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组分a)、b)和c)在单一基质中。

35.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中PEO与HPMC和/或HPMC-AS总量之间的重量比为约8:2至约9:0.1。

36.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物为所述活性成分;所述HPMC和/或HPMC-AS;以及所述PEO的均匀分散体。

37.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述均匀分散体由熔体分散体制备。

38.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物被压缩成片剂。

39.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物不易被水渗透。

40.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其进一步包含一种或多种其他聚合物,所述一种或多种其他聚合物各自独立地选自离子型、非离子型、水不溶性聚合物和水溶性聚合物。

41.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述一种或多种其他聚合物各自独立地选自多糖类、聚丙烯酸酯类和聚硅氧烷类及其衍生物。

42.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述一种或多种其他聚合物各自独立地选自聚氧化乙烯葡甘露聚糖、半乳聚糖、葡聚糖、聚半乳糖醛酸、聚羟基链烷酸酯、聚木聚糖、聚半乳甘露聚糖、鼠李糖半乳糖醛酸聚糖、聚木葡聚糖、阿拉伯半乳聚糖、淀粉、海藻酸盐、黄原胶、卡拉胶、琼脂、右旋糖酐、果胶、纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯醇缩丁醛、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、羧甲基纤维素、卡波姆、聚丙烯酸、聚(甲基丙烯)酸、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚羟基苯基戊酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚丙烯酰胺,及其衍生物或共聚物。

43.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其进一步包含一种或多种额外的赋形剂。

44.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述一种或多种额外的赋形剂选自:粘合剂、填料、润滑剂、控释赋形剂、稳定剂、抗氧化剂和防腐剂。

45.根据权利要求1至43中任一项所述的组合物,其中所述组合物不包含润滑剂。

46.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物是药物制剂。

47.一种药物制剂,其包含根据前述权利要求中任一项所述的组合物。

48.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物为固体剂型,例如口服可用固体剂型。

49.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物选自片剂、迷你片剂和微型片剂。

50.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物是整体片剂。

51.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物是整体圆柱形片剂。

52.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物为片剂,其总重量为50mg至800mg,例如50mg至250mg,例如100mg至200mg,例如150mg。

53.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述片剂的体积/重量比为100至200,例如130至170,例如140至160,例如150。

54.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述圆柱形片剂的一个尺寸测量值为2mm至4mm,例如3mm,且另一个尺寸测量值为6mm至10mm,例如8mm。

55.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,进一步包含包衣。

56.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中包衣材料是包含一种或多种聚合物。

57.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述包衣的所述一种或多种聚合物是选自丙烯酸酯类、纤维素及其衍生物中的一种或多种。

58.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物为单一单位口服剂型。

59.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物为多单位口服剂型。

60.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含在胶囊内,例如硬壳胶囊,例如进一步包含外包衣的硬壳胶囊。

61.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述剂量单位选自包衣或未包衣片剂、包衣或未包衣迷你片剂、包衣或未包衣微片剂以及包衣或未包衣球体。

62.根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物为缓释组合物。

63.根据权利要求1至62中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含在药物组合物中。

64.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至62中任一项所述的组合物。

65.一种制造组合物的方法,包括以下步骤:

a.制备熔体均匀分散体,其包含i)PEO、ii)羟丙基甲基纤维素和/或HPMC-AS和iii)活性成分或其药学上可接受的盐,以及

b.冷却熔体以获得固体组合物。

66.一种制造组合物的方法,包括以下步骤:

a.将活性成分或其药学上可接受的盐、HPMC和/或HPMC-AS和PEO的粉末混合,以及

b.压实所述混合物以获得组分在基质中的均匀分散体。

67.根据权利要求65至66中任一项所述的方法,其中所述方法还包括将所述组合物压缩成固体组合物的步骤。

68.根据权利要求65至67中任一项所述的方法,其中所述方法还包括将所述组合物压缩成片剂的步骤。

69.根据权利要求65至68中任一项所述的方法,其中所述组合物、所述PEO、所述HPMC和/或HPMC-AS及所述活性成分或其药学上可接受的盐根据权利要求1至62中任一项所述。

70.一种组合物,其通过根据权利要求65至69中任一项所述的方法获得。

71.根据权利要求1至63和70中任一项所述的组合物或根据权利要求64所述的药物组合物,其用于调节有此需要的个体中的激素或内分泌信号传导的方法中。

72.根据权利要求71所述的组合物或药物组合物,其中所述激素或内分泌信号传导的自然水平在24小时周期内振荡。

73.根据权利要求71至72中任一项所述的组合物或药物组合物,其中所述激素或内分泌信号传导的自然水平在上午12点至上午7点之间增加或减少。

74.根据权利要求1至63和70中任一项所述的组合物或根据权利要求64所述的药物组合物,其用作药物。

75.根据权利要求1至63和70中任一项所述的组合物或根据权利要求64所述的药物组合物,其用于治疗甲状腺功能减退。

76.根据权利要求1至63和70中任一项所述的组合物或根据权利要求64所述的药物组合物,其用于治疗骨损伤、软骨损伤和/或用于治疗中风。

77.根据权利要求1至63和70中任一项所述的组合物或根据权利要求64所述的药物组合物,其用于治疗表现出低甲状腺激素水平的广泛癌症患者的甲状腺功能减退。

78.根据权利要求75或77中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,其中所述甲状腺功能减退为药物诱导性甲状腺功能减退。

79.根据权利要求75或77-78中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,其中所述甲状腺功能减退是由选自自身免疫性疾病、放射治疗、用其他药物治疗、手术切除部分或全部甲状腺、先天性疾病和妊娠中的一种或多种引起的。

80.根据权利要求1至63和70中任一项所述的组合物或根据权利要求64所述的药物组合物,其用于减少和/或预防甲状腺功能减退治疗的副作用。

81.根据权利要求80所述的用途的组合物或药物组合物,其中所述副作用选自心血管疾病、高血压、矿物质代谢并发症、抑郁、呼吸困难、头痛、震颤、感觉紧张或易怒、肌肉无力、食欲增加、腹泻、月经周期紊乱、体重减轻、感觉热、皮疹和睡眠障碍。

82.根据权利要求75至81中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,其中所述组合物或所述制剂将被施用于患有甲状腺功能减退治疗的一种或多种副作用的患者。

83.根据权利要求75至82中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,其中所述组合物或所述制剂将被施用于患有由甲状腺功能减退治疗引起的一种或多种副作用的患者。

84.根据权利要求75至83中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,其中所述组合物或所述制剂在18点至00点之间,例如在20点至22点之间,例如在21点施用。

85.根据权利要求75至84中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,所述组合物或所述制剂在晚餐期间或晚餐后施用,例如在晚餐后3小时内,例如在晚餐后2小时内,例如在晚餐后1小时内,例如在晚餐后30分钟内施用。

86.根据权利要求75至85中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,其中所述组合物或所述制剂在主要睡眠周期前施用,例如在主要睡眠周期前3小时内,例如在主要睡眠周期前2小时内,例如在主要睡眠周期前1小时内,例如在主要睡眠周期前30分钟内施用。

87.根据权利要求75至86中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,所述组合物或所述制剂每天一次施用。

88.根据权利要求75至87中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,所述组合物或所述制剂空腹施用。

89.根据权利要求75至88中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,与作为速释制

剂施用的等量三碘甲状腺原氨酸相比,所述组合物或所述制剂提供了三碘甲状腺原氨酸T_{max}的增加。

90.根据权利要求75至89中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,其中与作为速释制剂施用的等量三碘甲状腺原氨酸相比,三碘甲状腺原氨酸的T_{max}增加了至少约1小时,例如至少约2小时,例如至少约3小时,例如至少约4小时。

91.根据权利要求75至90中任一项所述的用途的组合物或药物组合物,其中所述制剂提供了150ng/dL至400ng/dL之间,例如200ng/dL至350ng/dL之间的三碘甲状腺原氨酸的C_{max}。

92.根据前述权利要求中任一项所述的组合物或药物制剂在制备药物中的用途。

93.根据前述权利要求中任一项所述的组合物或药物制剂在制备用于治疗甲状腺功能减退的药物中的用途。

94.根据前述权利要求中任一项所述的组合物或药物制剂在制备用于减少和/或预防甲状腺功能减退治疗的副作用的药物中的用途。

95.一种治疗疾病的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用根据前述权利要求中任一项所述的组合物或药物制剂。

96.一种治疗甲状腺功能减退的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用根据前述权利要求中任一项所述的组合物或药物制剂。

97.一种治疗、减少或预防甲状腺功能减退治疗的副作用的方法,所述方法包括向有此需要的受试者施用根据前述权利要求中任一项所述的组合物或制剂。

98.根据前述权利要求中任一项所述的方法,还包括以下步骤:

a)测量受试者的甲状腺激素水平,

b)将a)中的测量水平与参考值进行比较,以及

c)根据步骤a)中测量的甲状腺激素水平,选择具有适当剂量的三碘甲状腺原氨酸的根据前述权利要求中任一项所述的组合物或。

用于活性成分改良释放的组合物

技术领域

[0001] 本公开涉及能够模拟或调节内分泌或激素信号传导的活性成分的缓释组合物及其用途的领域。根据本公开的制剂适应24小时周期内自然信号传导的波动水平的时间治疗事件。

背景技术

[0002] 大量的激素或内分泌信号传导系统在一天的进程中会经历波动。这是由于生物体迫切需要将生物过程维持在生理界限内,以适应日常刺激的波动。不仅内分泌因子的循环水平在24小时周期内振荡,而且靶受体和组织对所述因子的反应性也是如此。

[0003] 已知激素因子和系统,如皮质醇、生长激素、睾酮、催乳素、促甲状腺激素、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine)、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、成纤维细胞生长因子21、胃饥饿素、脂联素、瘦素、血管升压素、胰岛素或褪黑素,在人体内以24小时为周期振荡。这些系统的振荡取决于一天中的时间[12]。

[0004] 从治疗的角度来看,这对能够调节这些系统的活性成分提出了独特的挑战。在适应这种振荡的受试者中达到治疗有效剂量并非易事。对于信号传导在半夜或清晨增加或减少的系统来说尤其如此,因为在之前的时间给予活性成分是不可能的或对患者来说非常不方便。

[0005] 提供能够以适应这些波动水平的方式释放活性成分的药物制剂是非常期望的,并且可以使患有多种病况的患者受益。对于接受慢性或长期治疗的患者来说尤其如此。因此,目前该领域需要开发此类制剂。

[0006] 例如,甲状腺疾病(甲状腺功能减退(HOT)和甲状腺功能亢进(HT))影响全球超过10%的人口,在65岁以上的年龄组中非常普遍,在女性中更为突出10倍[1]。甲状腺激素水平在体内根据昼夜节律振荡,按照昼夜周期自然振荡。在健康个体中,三碘甲状腺原氨酸(T3)的浓度在夜间自然逐渐增加,并在早晨回到基线水平4。

[0007] 目前的治疗包括使用三碘甲状腺素(triiodothyroxine,T4)和T3。T4是一种非活性激素,在体内通过双酶脱碘酶转化为T3。T3是控制细胞代谢、心率、体温、蠕动、肌肉收缩和细胞凋亡的活性激素。80%接受当前甲状腺功能减退疗法的患者报告对当前治疗不满意,其中60%报告生活质量(QoL)低下、疲劳、体重增加,并且通常被过度治疗,导致长期副作用2。其中10-20%的患者由于已知/未知的潜在遗传因素(例如将T4转化为T3的酶(例如DiO2 T92A)突变,或甲状腺激素转运蛋白(例如MCT10)突变)而对LT4单药疗法没有反应,但绝大多数患者[3]更喜欢联合施用T3[4]。

[0008] 如今,T3作为速释药(LT3)被施用,它不模仿自然的昼夜振荡节律。T3治疗历来因半衰期短(成人T3的消除半衰期为23-25小时,生物半衰期为2.5天,并且估计的基线校正半衰期为4小时[11])和不良反应而失败。如对甲状腺切除术后患者(即没有内源性T4或T3)[15]和施用外源性LT4或LT3的研究所示,其$T_{1/2}$半衰期为3.62小时,Tmax为2.9小时,即最后一次LT3停药后11天[15]。半衰期短导致每天多次给药,从而导致患者依从性差。这通常会导致长期

过量服药和重度副作用,如心血管疾病、高血压、矿物质代谢并发症等。

[0009] 目前,市场上没有商业上可用的延迟释放T3药物作为T4单药疗法的标准替代物。尝试设计能够模拟昼夜节律谱的T3延长释放制剂并不令人满意,因为过去对延长释放的尝试没有回到自然基线水平,并增加了过量服药和诱导副作用的可能性。

[0010] 因此,目前本领域需要能够遵循激素水平自然振荡的缓释T3制剂,并为目前效率低下的甲状腺功能减退治疗提供替代方案,理想地避免生理陷阱[8]。

发明内容

[0011] 本公开通过提供能够遵循激素水平根据昼夜节律的自然波动来模拟或调节激素或内分泌信号传导的活性成分的改进的缓释组合物和制剂来解决上述问题。

[0012] 因此,在一个方面中,本公开涉及组合物和药物制剂,其包含:

[0013] a.活性成分或其药学上可接受的盐,

[0014] b.总量为0.1wt%至20wt%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0015] c.量为80wt%至99.9wt%的聚氧化乙烯(PEO)。

[0016] 发明人惊奇地发现,根据本公开的制剂显示出活性成分的溶出曲线(dissolution profile)和释放,其与根据昼夜周期的自然激素信号传导的生理水平相匹配,并安全地回到基线水平。

[0017] 本公开的一个方面提供了一种制造组合物的方法,包括以下步骤:

[0018] a.制备熔体均匀分散体,其包含i)PEO,ii)羟丙基甲基纤维素和/或HPMC-AS和iii)活性成分或其药学上可接受的盐,以及

[0019] b.冷却熔体以获得固体组合物。

[0020] 在一个方面中,本公开提供了一种制造组合物的方法,包括以下步骤:

[0021] i.将活性成分或其药学上可接受的盐、HPMC和/或HPMC-AS和PEO的粉末混合,以及

[0022] ii.压实(compacting)混合物以获得组分在基质中的均匀分散体。

[0023] 在另一个方面中,本公开提供了一种如本文描述的组合物或药物制剂,其用作药物。

[0024] 在另一个方面中,本公开提供了一种如本文描述的组合物或药物制剂,其用于能够调节激素或内分泌信号传导的调节中。

[0025] 在另一个方面中,本公开涉及如本文描述的组合物或药物制剂用于治疗甲状腺功能减退(hypothyroidism)和/或用于预防或减少与甲状腺功能减退治疗相关的副作用的发生率的用途。

附图说明

[0026] 图1.制剂A、B、C、E和F呈现的布洛芬作为T3模型化合物的溶出曲线。

[0027] 图2.基于制剂C中T3模型化合物的溶出速率,通过体外-体内相关性(IVIVC)得到的不同剂量T3的预测T3血浆谱(plasma profile)。

[0028] 图3.通过ELISA分析两种片剂中的制剂D中的50μg T3的溶出曲线。

[0029] 图4.A与50μg的通用碘塞罗宁(Liothyronine)(T3速释,实验性体内谱[13])相比,卷

积平均T3血浆谱(估计基线为120ng/dL)40μg的T3制剂D(n＝3,通过ELISA定量)。卷积方法采用Qureshi等人,2010[10]中的方法。B通过ELISA分析的,使用辊压干法造粒生产的制剂G、H和I的T3片剂的溶出曲线。C制剂G、H和I的片剂的卷积IVIVC T3血浆谱(估计基线为120ng/dL)。D卷积平均T3血浆谱(估计基线为120ng/dL)描述了200mg片剂(制剂I)的假设的20μg、30μg、40μg和50μg的T3的延迟释放。E卷积平均T3血浆谱(估计基线为120ng/dL)描述了150mg片剂(制剂H)的假设的20μg、30μg、40μg和50μg的T3的延迟释放。F卷积平均T3血浆谱(估计基线为120ng/dL)描述了100mg片剂(制剂G)的假设的20μg、30μg、40μg和50μg的T3的延迟释放。

[0030] 图5.具有不同尺寸和量的基质的两种不同布洛芬片剂的溶出速率,包括片剂的图片。圆柱形片剂的尺寸(高mm x直径mm):圆盘3mm x 20mm,小圆柱体3mm x 8mm。

[0031] 图6.T3水平在24小时时间内的振荡,图表中的时间轴表示从上午9点(时间＝0)开始。该结果改编自J Clin Endocrinol Metab 93:2300-2306,2008[4]。

[0032] 图7.A制剂J和K的褪黑素平均释放量;B制剂J和K的片剂的卷曲IVIVC褪黑素血浆谱。

[0033] 定义

[0034] “Cmax”是药代动力学中使用的术语,是指在已施用药物后且在施用第二剂量之前,药物在身体的特定区室或测试区域达到的最大(或峰值)血清浓度。

[0035] “Tmax”是药代动力学中用于描述观察到Cmax的时间的术语。

[0036] “半衰期(t1/2)”是指血液中一半药物被消除所需的时间的术语。

[0037] “表观分布体积(Vd)”或“表观药物分布体积”是根据对给定体重的个体施用的药物量及其观察到的浓度(质量/体积)计算的参数。

[0038] “口服生物利用度”是指在静脉注射后相对于药物浓度计算的血液中可得的口服施用药物的分数。

[0039] “缓释(Sustained release)”是用于指代组合物或制剂中用于在延长的时间段内从组合物或制剂释放药物或活性药物成分,而不是一次性全部释放,也不是速释或突释的一种机制的术语。在一些实施方案中,如本文所用,术语“缓释”、“延长释放(extended release)”、”控释(controlled release)”和“改良释放(modified release)”可以互换来指代这种机制。

[0040] 在一些实施方案中,如本文所用,术语“组合物”和“制剂”可以互换使用。

[0041] 如本文所用,“活性成分”是指在疾病的诊断、治愈、缓解、治疗或预防中提供药理学活性或其他直接作用,或影响人或动物身体结构或任何功能的任何组分。

[0042] “激素”或“内分泌因子”是指由身体器官产生的通过血液运行以触发其他部位的活动的物质,或与天然激素具有相同活性的合成化合物。

[0043] “激素信号传导(hormonal signalling)”或“内分泌信号传导(endocrine signalling)”是指激素受体抑制激活。激素信号传导由天然激素或与天然激素具有相同活性的其他化合物调节。

[0044] 如本文所用,术语“约”是指量或百分比应被解释为相对于其所指的量或百分比的数值的±10%的变化,例如±5%。

[0045] 如本文所用,“基质”是指一种或多种活性成分与一种或多种赋形剂(特别是聚合

物)的充分混合的复合材料。

[0046] 发明详述

[0047] 本发明涉及能够遵循根据昼夜节律24小时周期内的自然振荡来调节激素或内分泌信号传导的活性成分的缓释药物组合物和制剂。

[0048] 因此,本公开的一个方面涉及药物组合物和药物制剂,其包含:

[0049] a.活性成分或其药学上可接受的盐,

[0050] b.醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0051] c.聚氧化乙烯(PEO)。

[0052] 本公开的另一个方面涉及如本文描述的组合物和制剂,其用作药物。

[0053] 在一个方面中,本公开涉及如本文描述的组合物和制剂,其用于治疗甲状腺功能减退和/或用于预防或减少与甲状腺功能减退治疗相关的副作用。

[0054] 发明人惊讶地证明,本文公开的组合物提供了活性成分的溶出速率和释放曲线,该活性成分足以根据不同系统的激素或内分泌信号传导在24小时周期内的自然振荡来调节激素和内分泌信号传导水平,并安全地回到基线。

[0055] 这对于激素或内分泌信号传导是有利的,该信号传导在夜间或整个清晨增加或减少,因为在这些时间服用活性成分对患者来说是不方便的。此外,缓释提供了更好地匹配这些时间段内的自然水平的浓度。因此,根据本公开的组合物具有根据患者需求提供活性成分的巨大潜力,从而带来更好的治疗结果、减少副作用和/或提高生活质量,特别是对于需要慢性治疗的患者。

[0056] 本文公开的制剂和组合物的优点有很多,并且包括:

[0057] • 与治疗标准相比,所需服药次数减少,给药方案简化,从而提高了患者的依从性。

[0058] • 将根据本发明的制剂与标准护理治疗相结合的可能性。

[0059] • 改善在当前标准护理治疗下遭遇困难的患者的生活质量。

[0060] 药物组合物

[0061] 缓释或控释技术是组合物或制剂中用于随着时间的推移缓慢溶解并释放或缓慢释放并溶解药物的机制(如侵蚀和扩散)的集合。延长释放制剂的服用频率可以低于速释制剂,并且它们通常会使血流中的药物水平保持更稳定。

[0062] 可以制备缓释组合物,使得活性成分嵌入物质基质中,使得溶解药物必须找到其通过基质中的孔排出的路径。在一些制剂中,药物溶解到基质中,并且基质物理膨胀形成凝胶,使药物通过凝胶的外表面排出。在其他情况下,物质基质缓慢分解和侵蚀,以缓释曲线释放药物。

[0063] 发明人已经证明,包含活性成分和基质(所述基质包含:羟丙基甲基纤维素(HPMC)和/或醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和聚氧化乙烯(PEO))的组合物以期望的活性成分曲线提供活性成分的缓释,所述活性成分能够调节内分泌或激素生理水平,该生理水平根据昼夜周期在24小时内周期性振荡,并安全地回到基线。

[0064] 因此,在一个实施方案中,本公开涉及一种药物组合物,其包含:

[0065] a.活性成分或其药学上可接受的盐,

[0066] b.醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0067] c.聚氧化乙烯(PEO)。

[0068] 发明人已经证明,包含特定量的PEO、HPMC和/或HPMC-AS的药物组合物以根据内分泌或激素信号传导的生理水平的期望的曲线提供了活性成分的缓释,该生理水平根据昼夜周期在24小时周期内振荡。

[0069] 聚氧化乙烯(PEO)是通过氧化乙烯的聚合获得的。它的结构与聚乙二醇(PEG)相似,聚乙二醇是通过乙二醇分子的缩合获得的。在本文本中,术语“PEG”和“PEO”可以互换使用。

[0070] HPMC和HPMC-AS是纤维素衍生物,其中纤维素中的一些游离羟基已被羟丙基和甲基取代。在HPMC-AS的情况下,其他羟基被乙酸酯和琥珀酸酯基团取代。通常,这些材料用作包衣,以延迟药物化合物释放到消化道中。

[0071] 在一个实施方案中,HPMC-AS包含4wt%至28wt%的琥珀酰基和2wt%至16wt%的乙酰基,例如8wt%至20wt%的琥珀酰基和4wt%至12wt%的乙酰基,例如14wt%至18wt%的琥珀酰基和4wt%至9wt%的乙酰基。在一个实施方案中,HPMC-AS中的乙酰基含量低于12wt%,例如低于10wt%,并且琥珀酰基含量高于6wt%,例如高于8wt%。

[0072] 因此,在一个实施方案中,本公开涉及一种药物组合物,其包含:

[0073] a.活性成分或其药学上可接受的盐,

[0074] b.总量为0.1wt%至20wt%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0075] c.量为80wt%至99.9wt%的聚氧化乙烯(PEO)。

[0076] 在另一个实施方案中,组合物包含HPMC和/或HPMC-AS,其总量为约1%至20%,例如约2%至20%,例如约5%至15%,例如约6%至14%,例如约7%至13%,例如约8%至12%,例如约9%至11%,例如约10%。

[0077] 此外,发明人惊讶地证明,包含混合在基质中的HPMC-AS(而不是作为包衣或封装物)的组合物提供了活性成分的缓释曲线,并提供了对于采用活性成分的疗法有利的药代动力学特性,所述活性成分调节在24小时周期内振荡的系统的激素或内分泌信号传导。此外,由于HPMC-AS中存在的官能团,该组分在通过胃肠道中各种不同的条件(特别是pH值)时进一步为活性成分提供改进的保护。

[0078] 在一个实施方案中,组合物不包含HPMC。例如,组合物基本上不含HPMC。

[0079] 因此,在一个实施方案中,组合物包含约1wt%至20wt%,例如约2wt%至20wt%,例如约5wt%至15wt%,例如约6wt%至14wt%,例如约7wt%至13wt%,例如约8wt%至12wt%,例如约9wt%至11wt%,例如约10wt%的量的HPMC-AS。

[0080] 在一个实施方案中,组合物包含约3wt%至14wt%,例如3wt%至4wt%,例如4wt%至5wt%,例如5wt%至6wt%,例如6wt%至7wt%,例如7wt%至8wt%,例如8wt%至9wt%,例如9wt%至10wt%,例如10wt%至11wt%,例如11wt%至12wt%,例如12wt%至13wt%,例如13wt%至14wt%的量的HPMC-AS。在一个实施方案中,组合物包含约5wt%至约14wt%的量的HPMC-AS。在一个实施方案中,组合物包含约8wt%至约14wt%的量的HPMC-AS。

[0081] 在一个实施方案中,组合物不包含HPMC-AS。

[0082] 在一个实施方案中,组合物包含约约1wt%至20wt%,例如约2wt%至20wt%,例如约5wt%至15wt%,例如约6wt%至14wt%,例如约7wt%至13wt%,例如约8wt%至12wt%,

例如约9wt％至11wt％,例如约10wt％的量的HPMC。

[0083] 在一个实施方案中,组合物包含约5wt％至15wt％,例如5wt％至6wt％,例如6wt％至7wt％,例如7wt％至8wt％,例如8wt％至9wt％,例如9wt％至10wt％,例如10wt％至11wt％,例如11wt％至12wt％,例如12wt％至13wt％,例如13wt％至14wt％,例如14wt％至15wt％,例如15wt％至16wt％,例如16wt％至17wt％,例如17wt％至18wt％,例如18wt％至19wt％,例如19wt％至20wt％的量的HPMC。

[0084] 在一个实施方案中,PEO具有10kDa至2000kDa,例如50kDa至1000kDa,例如100kDa至500kDa,例如150kDa至300kDa的平均分子量。在一个实施方案中,PEO具有100kDa至500kDa的平均分子量。在一个实施方案中,PEO具有100kDa至400kDa的平均分子量。在一个实施方案中,PEO具有100kDa至300kDa的平均分子量。在一个实施方案中,PEO具有约200kDa的平均分子量。

[0085] 在一个实施方案中,PEO以约80％至99％,例如约85％至95％,例如约88％至92％,例如约90％的量存在于药物组合物中。在一个实施方案中,PEO以约80wt％至99wt％的量存在于组合物中。在一个实施方案中,PEO以约83wt％至97wt％的量存在于组合物中。在一个实施方案中,PEO以约85wt％至95wt％的量存在于组合物中。在一个实施方案中,PEO以约87wt％至93wt％的量存在于组合物中。在一个实施方案中,PEO以约90wt％的量存在于组合物中。

[0086] 在一个实施方案中,PEO以约85wt％至95wt％,例如85wt％至86％,例如86wt％至87wt％,例如87wt％至88wt％,例如88wt％至89wt％,例如89wt％至90wt％,例如90wt％至91wt％,例如91wt％至92wt％,例如92wt％至93wt％,例如93wt％至94wt％,例如94wt％至95wt％的量存在于药物组合物中。

[0087] 在根据本公开的一个实施方案中,活性成分、PEO和HPMC和/或HPMC-AS在单一基质中。在一个实施方案中,组合物是包含活性成分、HPMC和/或HPMC-AS和PEO的均匀分散体。“均匀分散体”意指其中组分均匀或均质分布在分散体中的分散体。

[0088] PEO、HPMC和HPMC-AS被认为具有亲水性和凝胶形成性。在水中,由它们中的任何一种或其混合物组成的基质经历一系列导致溶出的过程:水渗透、水合、解缠结、凝胶形成和松散链迁移到介质中。

[0089] 在其中基质以防止水快速渗透的方式生产的情况下,第一步的结果是剂量单位逐渐被侵蚀,在表面上只形成薄的释放层。由于特别是PEO的高变形性/塑性和低熔点,这种基质可以通过热塑性工艺(如注塑成型、热熔挤出、压延)或通过在足够的压力下压缩来实现。目的是通过减少裂缝或颗粒间通道的出现来防止水渗透。

[0090] 根据本公开的组合物主要通过侵蚀释放活性成分。因此,活性成分的释放与侵蚀速率密切相关。与主要通过扩散控制释放的情况相反,这种机制不太容易在不同类型的活性成分之间发生变化。实施例表明不同的活性成分显示出可比较的溶出曲线。

[0091] 本公开的一个方面提供了包含基质的组合物,该组合物包含:

[0092] i.如本文描述的活性成分或其药学上可接受的盐,

[0093] ii.HPMC和/或HPMC-AS;和

[0094] iii.聚氧化乙烯(PEO),其中PEO(组分i.)与HPMC和/或HPMC-AS(组分ii.)的重量比为8:2至9:0.1。

[0095] 在一个实施方案中,PEO、HPMC和HPMC-AS如本文描述。

[0096] 在一个实施方案中,PEO与HPMC和/或HPMC-AS的重量比为约8:1至约9.5:1,例如8.1:1、8.2:1、8.3:1、8.4:1、8.5:1、8.6:1、8.7:1、8.8:1、8.9:1、9.0:1、9.1:1、9.2:1、9.3:1、9.4:1或9.5:1。

[0097] 在一个实施方案中,PEO与HPMC和/或HPMC-AS的重量比为9:1。在一个实施方案中,PEO与HPMC和/或HPMC-AS的重量比为8:2。在一个实施方案中,PEO与HPMC和/或HPMC-AS的重量比为9.5:1。在一个实施方案中,PEO与HPMC和/或HPMC-AS的重量比为9:0.5。在一个实施方案中,PEO与HPMC和/或HPMC-AS的重量比为8.5:1。在一个实施方案中,PEO与HPMC和/或HPMC-AS的重量比为8.6:1。

[0098] 在一个实施方案中,组合物不包含HPMC。

[0099] 其他聚合物

[0100] 根据本公开的组合物可以包含一种或多种其他聚合物。一种或多种其他聚合物可以独立地选自离子型、非离子型、水不溶性聚合物和水溶性聚合物。在一个实施方案中,一种或多种聚合物为一种或多种水溶性聚合物。

[0101] 在一个实施方案中,一种或多种其他聚合物选自多糖类、丙烯酸酯类和聚硅氧烷类及其衍生物。

[0102] 在另一个实施方案中,一种或多种其他聚合物独立地选自聚氧化乙烯葡甘露聚糖、半乳聚糖、葡聚糖、聚半乳糖醛酸、聚羟基链烷酸酯、聚木聚糖、聚半乳甘露聚糖、鼠李糖半乳糖醛酸聚糖(rhanogalacturonan)、聚木葡聚糖、阿拉伯半乳聚糖、淀粉、海藻酸盐、黄原胶、卡拉胶、琼脂、右旋糖酐、果胶、纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯醇缩丁醛、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素硬脂酸酯、羧甲基纤维素、卡波姆、聚丙烯酸、聚(甲基丙烯)酸、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚羟基丁酸酯、聚羟基戊酸酯、聚羟基苯基戊酸酯、聚乳酸、聚乙醇酸、聚丙烯酰胺,及其衍生物或共聚物。

[0103] 发明人惊讶地证明根据本公开的组合物不需要润滑剂的存在。在制剂加工过程中,通常需要润滑剂来改善粉末的性能,并通过减少摩擦来发挥作用。由于PEO的性质和PEO的用量,在加工过程中不需要润滑剂来制备根据本公开的组合物。因此,在一个实施方案中,根据本公开的组合物不包含润滑剂。在一个实施方案中,组合物不包含额外的润滑剂。例如,组合物不包含选自以下的润滑剂:脂肪酸的金属盐,如脂肪酸的二价盐,例如脂肪酸的镁、钙或锌盐;脂肪酸、脂肪酸酯或滑石。

[0104] 活性药物成分

[0105] 根据本发明的组合物提供了活性成分或其药学上可接受的盐的缓释。

[0106] 发明人已经证明,根据本公开的制剂提供了缓释曲线,该缓释曲线对于能够调节激素或内分泌因子(特别是其水平在人体内以24小时的周期振荡的激素和内分泌因子)的水平的活性成分是有利的。因此,在一个实施方案中,活性成分选自:甲状腺激素或甲状腺激素调节剂,如三碘甲状腺原氨酸或三碘甲状腺素;多巴胺再摄取抑制剂;血清素再摄取抑制剂;肾素抑制剂;血管紧张素抑制剂;血管紧张素受体拮抗剂;血管紧张素-转换酶抑制剂;肾素-血管紧张素-醛固酮通路抑制剂;催乳素释放剂;褪黑素受体激动剂,如褪黑素;皮质类固醇,如氢化可的松、泼尼松龙、泼尼松;促卵泡激素受体激动剂;雄激素,如睾酮或睾酮衍生物;生长激素促分泌素;胃饥饿素受体激动剂;成纤维细胞生长因子21类似物;成纤

维细胞生长因子21受体激动剂;脂联素受体激动剂;瘦素类似物;瘦素受体激动剂和血管升压素受体激动剂。

[0107] 根据本公开的组合物提供的活性成分的释放曲线对于调节激素或内分泌因子的激素或内分泌信号传导的活性成分是有利的,该激素或内分泌因子的自然健康水平在夜间或整个清晨增加或减少,然后回到基线。与速释制剂相比,本文公开的组合物允许在患者方便的时间施用活性成分,在此基础上根据受影响的激素或内分泌信号传导的自然振荡,释放曲线将是有利的。

[0108] 本领域技术人员将理解,活性成分可能能够通过不同的机制调节激素或内分泌信号传导。例如,活性成分或其盐可以是内分泌因子或激素本身,如三碘甲状腺原氨酸或褪黑素。活性成分可以是转化为能够影响激素或内分泌信号传导的活性成分的前药。活性成分可以以与内源激素或内分泌因子相同的方式作用于同一受体。活性成分也可能作用于与所述激素或内分泌因子具有相同作用的特定激素或内分泌因子信号传导通路上游或下游的受体,例如释放第二信使。

[0109] 因此,在一个实施方案中,活性成分能够调节激素或内分泌因子的激素或内分泌信号传导,该激素或内分泌因子的自然健康水平在夜间增加或减少。在一个实施方案中,活性成分调节激素或内分泌信号传导,其自然水平在上午12点至上午6点之间增加或减少。

[0110] 在一个实施方案中,所述激素或内分泌信号传导的自然信号传导水平;或者所述激素或内分泌因子的自然水平在主要睡眠周期开始后1至6小时增加或减少,例如在主要睡眠周期开始后1至5小时、1至4小时或1至3小时增加或减少。

[0111] 在一个实施方案中,活性成分能够调节激素或内分泌因子的激素或内分泌信号传导,该激素或内分泌因子的自然健康水平在整个清晨增加或减少。

[0112] 例如,诸如甲状腺激素、褪黑素、催乳素、胃饥饿素、瘦素或血管升压素的激素和内分泌因子的信号传导在夜间增加[12]。因此,在一个实施方案中,活性成分选自:甲状腺激素、褪黑素受体激动剂、催乳素释放剂、胃饥饿素受体激动剂、瘦素受体激动剂和血管升压素受体激动剂。

[0113] 激素和内分泌因子(如皮质醇、睾酮、成纤维细胞生长因子或脂联素)的信号传导在清晨增加。因此,在一个实施方案中,活性成分选自:皮质类固醇、雄激素、成纤维细胞生长因子21类似物和脂联素受体激动剂。

[0114] 肾素-血管紧张素-醛固酮系统是血压的关键调节因子,主要通过产生血管紧张素II。由于交感神经元激活,肾素分泌在清晨醒来前被激活。肾素和醛固酮两者在血压正常和高血压个体中都表现出明显的昼夜节律模式,在清晨检测到峰值,然后在深夜降至最低点。因此,可以施用肾素-血管紧张素抑制剂来降低高血压患者的信号传导,从而降低血压。在一个实施方案中,活性成分选自:肾素抑制剂、血管紧张素抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂和肾素-血管紧张素-醛固酮通路抑制剂。

[0115] 如实施例所证明的,根据本公开的制剂提供了活性成分的缓释,其足以匹配健康个体在24小时周期内不同激素或内分泌因子水平的自然振荡,并安全回到基线。因此,根据本公开的制剂具有根据患者需求提供活性成分的巨大潜力,从而带来更好的治疗结果、减少副作用和/或提高生活质量,特别是对于需要慢性治疗的患者。

[0116] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0117] a.如本文描述的活性成分或其药学上可接受的盐,

[0118] b.如本文描述的总量为0.1wt%至20wt%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0119] c.量为80wt%至99.9wt%的聚氧化乙烯(PEO)。

[0120] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0121] a.如本文描述的活性成分或其药学上可接受的盐,

[0122] b.如本文描述的量为0.1wt%至20wt%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS),以及

[0123] c.量为80wt%至99.9wt%的聚氧化乙烯(PEO)。

[0124] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0125] a.如本文描述的活性成分或其药学上可接受的盐,

[0126] b.如本文描述的量为0.1wt%至20wt%的羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0127] c.量为80wt%至99.9wt%的聚氧化乙烯(PEO)。

[0128] 在一个实施方案中,活性成分是甲状腺激素,例如三碘甲状腺原氨酸或三碘甲状腺素。

[0129] 在一个实施方案中,活性成分是三碘甲状腺素(本文中也称为:T4或甲状腺素)或其药学上可接受的盐。

[0130] 在一个实施方案中,活性成分是三碘甲状腺原氨酸(本文中也称为:T3、LT3或碘塞罗宁)或其药学上可接受的盐。

[0131] 三碘甲状腺原氨酸在胃的pH和酶条件下不稳定。因此,根据本公开的缓释组合物的一个优点是至少部分保护T3免于在胃中降解,从而与速释制剂相比具有更高的生物利用度。

[0132] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含1μg至100μg,例如约2μg至70μg,例如约5μg至50μg的量的三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐。

[0133] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含5μg至50μg,例如5μg至7μg,例如7μg至9μg,例如9μg至11μg,例如11μg至13μg,例如13μg至15μg,例如15μg至17μg,例如19μg至21μg,例如21μg至23μg,例如23μg至25μg,例如25μg至27μg,例如27μg至29μg,例如29μg至31μg,例如31μg至33μg,例如33μg至35μg,例如35μg至37μg,例如37μg至39μg,例如39μg至41μg,例如41μg至43μg,例如43μg至45μg,例如45μg至47μg,例如47μg至50μg的量的三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐。

[0134] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0135] a.如本文描述的三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐,

[0136] b.如本文描述的总量为0.1wt%至20wt%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0137] c.量为80wt%至99.9wt%的聚氧化乙烯(PEO)。

[0138] 在一个实施方案中,活性成分是皮质类固醇或其药学上可接受的盐,如氢化可的松、泼尼松龙、泼尼松。

[0139] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0140] a.如本文描述的皮质类固醇或其药学上可接受的盐,

[0141] b.如本文描述的总量为0.1wt％至20wt％的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0142] c.量为80wt％至99.9wt％的聚氧化乙烯(PEO)。

[0143] 在一个实施方案中,活性成分是多巴胺再摄取抑制剂或其药学上可接受的盐,如安非他酮、wellbutrin、forfivo或aplezin。

[0144] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0145] a.如本文描述的多巴胺再摄取抑制剂或其药学上可接受的盐,

[0146] b.如本文描述的总量为0.1wt％至20wt％的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0147] c.量为80wt％至99.9wt％的聚氧化乙烯(PEO)。

[0148] 在一个实施方案中,活性成分是血清素再摄取抑制剂或其药学上可接受的盐,如舍曲林、氟西汀、西酞普兰、依他普仑、帕罗西汀或氟伏沙明。

[0149] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0150] a.如本文描述的血清素再摄取抑制剂或其药学上可接受的盐,

[0151] b.如本文描述的总量为0.1wt％至20wt％的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0152] c.量为80wt％至99.9wt％的聚氧化乙烯(PEO)。

[0153] 在一个实施方案中,活性成分是褪黑素受体激动剂或其药学上可接受的盐,如褪黑素。

[0154] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0155] a.如本文描述的褪黑素受体激动剂或其药学上可接受的盐,

[0156] b.如本文描述的总量为0.1wt％至20wt％的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0157] c.量为80wt％至99.9wt％的聚氧化乙烯(PEO)。

[0158] 在一个实施方案中,活性成分是褪黑素或其药学上可接受的盐。

[0159] 在一个实施方案中,活性成分是能够降低血压的肾素抑制剂或其药学上可接受的盐,如阿利吉仑(aliskiren)。在一个实施方案中,活性成分是能够降低血压的血管紧张素抑制剂、血管紧张素受体阻断剂或血管紧张素转换酶抑制剂或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,活性成分是肾素-血管紧张素-醛固酮通路抑制剂或其药学上可接受的盐。

[0160] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0161] a.如本文描述的肾素抑制剂或血管紧张素抑制剂或其药学上可接受的盐,

[0162] b.如本文描述的总量为0.1wt％至20wt％的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0163] c.含量为80wt％至99.9wt％的聚氧化乙烯(PEO)。

[0164] 在一个实施方案中,活性成分是能够诱导催乳素分泌的催乳素释放剂或其药学上可接受的盐。

[0165] 在一个实施方案中,本公开提供了一种组合物,其包含:

[0166] a.如本文描述的催乳素释放剂或其药学上可接受的盐,

[0167] b.如本文描述的总量为0.1wt％至20wt％的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMC-

AS)和/或羟丙基甲基纤维素(HPMC),以及

[0168] c.量为80wt%至99.9wt%的聚氧化乙烯(PEO)。

[0169] 制备方法

[0170] 本公开的一个方面提供了一种制造组合物的方法,包括以下步骤:

[0171] a.制备熔体均匀分散体,其包含i)PEO、ii)羟丙基甲基纤维素和/或HPMC-AS和iii)活性成分或其药学上可接受的盐,以及

[0172] b.冷却熔体以获得固体组合物。

[0173] 熔体可以通过将粉末混合物加热到至少部分熔化粉末或其中一种粉末的温度来制备。在一个实施方案中,步骤a)包括将混合物加热到至少部分熔化粉末或其中一种粉末的温度。在一个实施方案中,步骤a)还包括压缩混合物。

[0174] 在一个方面中,本公开提供了一种制造组合物的方法,包括以下步骤:

[0175] i.将活性成分或其药学上可接受的盐、HPMC和/或HPMC-AS和PEO的粉末混合,

[0176] ii.压实混合物以获得组分在基质中的均匀分散体。

[0177] 通过熔体分散体或通过混合和压实固体来实现均匀分散的工艺和方法是本领域技术人员熟知的[14]。例如,实施本文描述的方法的方法包括但不限于:干法造粒,如通过辊压、压延(calendering)、重压(slugging)或气动干法造粒实现的;压缩成型,如真空压缩成型(VCM);直接压缩(DCT);热熔挤出(HME);超声辅助压实;或湿法造粒。

[0178] 在一个实施方案中,通过干法造粒方法进行压实混合物以获得组分在基质中的均匀分散体的步骤i)。在一个实施方案中,干法造粒是通过辊压进行的。

[0179] 在一个实施方案中,该方法还包括将组合物压缩成固体组合物的步骤。在一个实施方案中,将组合物压制成片剂。

[0180] 因此,在一个实施方案中,根据本公开的组合物被压缩成片剂。用足够的力压缩提供片剂,其中颗粒之间的裂缝很小,这降低了水的渗透速率,确保了片剂的适当侵蚀。本领域技术人员知道如何实现适当的压缩以确保缓慢的水渗透速率,以及如何根据所使用的材料或设备优化压缩力。

[0181] 在一个实施方案中,PEO、HPMC和/或HPMC-AS和活性成分如本文描述。

[0182] 赋形剂

[0183] 根据本公开的组合物可以包含一种或多种额外的赋形剂。赋形剂是与药物的活性成分一起配制的药理学上无活性的物质。

[0184] 在一个实施方案中,根据本发明的药物组合物包含一种或多种赋形剂。所述一种或多种赋形剂可以用作固体载体、稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助流剂、悬浮剂、粘合剂、填料、防腐剂、抗粘附剂、润湿剂、片剂崩解剂、吸附剂、和/或包封/包衣材料。

[0185] 在一个实施方案中,一种或多种额外的赋形剂选自粘合剂、填料、润滑剂、控释赋形剂、稳定剂、增塑剂、抗氧化剂和防腐剂中的一种或多种。

[0186] 在一个实施方案中,组合物包含填料,例如选自碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、纤维素、醋酸纤维素、可压缩糖(compressible sugar)、葡萄糖结合剂(dextrate)、糊精、右旋糖、乙基纤维素、果糖、异麦芽酮糖醇、乳糖醇、乳糖、甘露醇、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、微晶纤维素(MCC)、聚右旋糖、海藻酸钠、山梨醇、滑石和木糖醇的填料。

[0187] 在一个实施方案中,组合物包含粘合剂,例如选自阿拉伯树胶、海藻酸、卡波姆、羧

甲基纤维素钠、卡拉胶、醋酸邻苯二甲酸纤维素、壳聚糖、共聚维酮、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基淀粉、羟丙甲纤维素(hypromellose)、甲基纤维素、泊洛沙姆、聚右旋糖、聚氧化乙烯、聚维酮、海藻酸钠、蔗糖、淀粉、预胶化淀粉和麦芽糖糊精的粘合剂。

[0188] 在一个实施方案中,组合物包含润滑剂,例如选自硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、十二烷基硫酸镁、硬脂酸镁、中链甘油三酯、棕榈酸、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、硬脂酸、滑石、二氧化硅和硬脂酸锌的润滑剂。

[0189] 防腐剂可以是抗微生物剂或抗氧化剂。防腐剂也可以是滤光剂或阻光剂,如TiO_2。在本公开的一个实施方案中,组合物包含一种或多种防腐剂。在一个实施方案中,一种或多种防腐剂独立地选自:抗微生物剂、抗氧化剂、滤光剂或阻光剂。

[0190] 在一个实施方案中,组合物包含控释赋形剂,例如选自官能化纤维素、单硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、棕榈酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、瓜尔胶、聚乙烯醇、海藻酸盐、黄原胶、巴西棕榈蜡、黄蜡、白蜡、玉米醇溶蛋白、卡拉胶、卡波姆和琼脂的控释赋形剂。

[0191] 适用于本发明的目的且本领域技术人员已知的任何其他赋形剂被认为包含在本发明中。

[0192] 缓释制剂

[0193] 片剂

[0194] 在一个实施方案中,本公开涉及包含本文描述的组合物的药物制剂或药物组合物。

[0195] 因此,在一个实施方案中,本文描述的组合物是药物组合物。在一个实施方案中,本文描述的组合物是药物制剂。

[0196] 术语药物制剂、药学安全制剂和药学上可接受的制剂可以互换使用。

[0197] 在一个实施方案中,本文描述的药物制剂或药物组合物提供三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐的缓释。

[0198] 片剂是一种药物剂型,其包含一种或多种活性物质和赋形剂的混合物,被压制或压实成固体剂量形式。片剂使用简单方便。它们在方便的便携式包装中提供了精确测量剂量的活性成分。制造工艺和技术可以为片剂提供特殊性能,例如延长释放或快速溶出制剂。片剂易于称量,并且具有较高的物理完整性。

[0199] 片剂可以通过本领域已知的方法制造,例如但不限于:真空压缩成型(VCM)、湿法造粒、干法造粒、直接压缩(DCT)、热熔挤出和压延、辊压或其组合。在一个实施方案中,片剂如本文描述那样进行制备。

[0200] 在一个实施方案中,药物制剂选自片剂、迷你片剂、微片剂、包衣片剂、包衣迷你片剂、包衣微片剂、球体(sphere)和包衣球体。

[0201] 在一个实施方案中,药物制剂是整体(monolithical)剂型,诸如例如圆柱形整体片剂。

[0202] 在一个实施方案中,药物制剂是总重量为50mg至800mg的片剂。

[0203] 在一个实施方案中,药物制剂是总重量为50mg至250mg,例如100mg至200mg,例如150mg的片剂。

[0204] 在另一个实施方案中,片剂的体积/重量比为100至200,例如130至170,例如140至160,例如150。

[0205] 在一个实施方案中,药物制剂是圆柱形片剂,其中片剂的一个尺寸测量值为2mm至4mm,如3mm,另一个尺寸测量值为6mm至20mm,如8mm。

[0206] 根据本公开,药物制剂可以包含包衣。包衣可以由能够为制剂提供保护和稳定的材料形成。包衣可以包含本文描述的其他赋形剂。

[0207] 因此,在一个实施方案中,药物制剂还包含包衣。在另一个实施方案中,包衣材料包括一种或多种聚合物。在另一个实施方案中,包衣材料包括由聚丙烯酸酯、聚丙烯酸酯衍生物及其共聚物组成的组中的一种或多种。在另一个实施方案中,包衣材料包括一种或多种纤维素衍生物。在另一个实施方案中,包衣材料包括虫胶。

[0208] 在一个实施方案中,药物制剂是口服可用的。

[0209] 在一个实施方案中,药物制剂是固体剂型。在一个实施方案中,所述制剂是口服可用固体剂型。

[0210] 在一个实施方案中,药物制剂是单一单位口服剂型。在另一个实施方案中,药物制剂是多单位口服剂型。

[0211] 在一个实施方案中,制剂单位选自包衣或未包衣片剂、包衣或未包衣迷你片剂、包衣或未包衣微片剂以及包衣或未包衣球体或热成型固体口服剂型。

[0212] 在一个实施方案中,药物制剂包含在胶囊内,例如硬壳胶囊,例如进一步包含外包衣的硬壳胶囊。

[0213] 在缓释组合物中,多种因素将潜在地影响活性成分的释放速率。释放速率可以通过评价生产批次的溶出曲线来确定。由溶出度测试实验产生的体外药物溶出数据可以通过体外-体内相关性(IVIVC)与体内药代动力学数据相关联。

[0214] 医学用途

[0215] 在一个方面中,本公开涉及一种如本文描述的组合物或药物制剂,其用作药物。

[0216] 在一个方面中,本公开涉及一种如本文描述的组合物或药物制剂,其用于能够调节激素或内分泌信号传导的调节中。

[0217] 在一个实施方案中,激素或内分泌信号传导的自然水平在24小时周期内振荡。在一个实施方案中,激素或内分泌信号传导的自然水平在上午12点至上午7点之间增加或减少。

[0218] 在一个实施方案中,本公开涉及如本文描述的组合物或药物制剂,其用于治疗甲状腺功能减退和/或用于预防或减少与甲状腺功能减退治疗相关的副作用的出现。

[0219] 在一个实施方案中,本公开涉及如本文描述的组合物或药物制剂,其用于治疗骨损伤、软骨损伤、黏液水肿(myxedema)、甲状腺肿(goiter)和/或用于治疗中风。

[0220] 甲状腺功能减退可能由多种原因引起,例如自身免疫性疾病、放射治疗、手术切除部分或全部甲状腺、用其他药物治疗、先天性疾病或妊娠。它也可能出现在癌症患者身上,或者它可能是由其他药物治疗引起的,因此被称为药物诱导性甲状腺功能减退。

[0221] 因此,在一个实施方案中,本公开涉及一种用于治疗甲状腺功能减退的组合物或药物制剂,其中甲状腺功能减退是由选自以下的一种或多种引起的:自身免疫性疾病、放射治疗、手术切除部分或全部甲状腺(甲状腺切除术)、用其他药物治疗、先天性疾病和妊娠。

[0222] 在一个实施方案中,本公开涉及一种用于治疗甲状腺功能减退的组合物或药物制剂,其中所述甲状腺功能减退是药物诱导性甲状腺功能减退。

[0223] 在一个实施方案中,本公开涉及一种用于治疗表现出低甲状腺激素水平的广泛癌症患者的甲状腺功能减退的组合物或药物制剂。在另一个实施方案中,所述癌症患者用检查点抑制剂治疗。在进一步的实施方案中,所述检查点抑制剂选自CTLA-4和/或a-PDL1。

[0224] 本文公开的发明的一个优点是根据昼夜节律的自然振荡提供生理激素水平,并安全地回到基线水平。

[0225] 在一个实施方案中,本公开涉及一种用于减少和/或预防甲状腺功能减退治疗的副作用的组合物或药物制剂。在另一个实施方案中,所述副作用是选自心血管疾病、高血压、矿物质代谢并发症、抑郁、呼吸困难、头痛、震颤、感觉紧张或易怒、肌肉无力、食欲增加、腹泻、月经周期紊乱、体重减轻、感觉热、皮疹和睡眠障碍中的一种或多种。

[0226] 在一个实施方案中,本文描述的药物组合物或药物制剂将施用于患有甲状腺功能减退治疗副作用的患者。

[0227] 在一个实施方案中,本公开涉及一种如本文描述的组合物或药物制剂,其用于治疗或预防神经退行性疾病,如阿尔茨海默病或亨廷顿病。

[0228] 在一个实施方案中,本公开涉及一种如本文描述的组合物或药物制剂,其用于在软骨骨折或损伤期间刺激软骨细胞和使其成熟以及推动软骨内成骨的进展。

[0229] 在一个实施方案中,本公开涉及一种如本文描述的组合物或药物制剂,其用于治疗缺血后脑损伤或事故中的中风。

[0230] 在一个实施方案中,本公开涉及一种如本文描述的组合物或药物制剂,其用于体重不足的患者,其中所述组合物或制剂包含10μg至75μg的三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐。

[0231] 在一个实施方案中,本公开涉及一种组合物或药物制剂,其中所述组合物或制剂包含2.5μg至25μg的三碘甲状腺原氨酸或其药学上可接受的盐,其用于如本文描述的低于18岁的儿童、体重不足的患者或需要多于一次给药的患者。

[0232] 施用时间和参数

[0233] 在一个实施方案中,本文描述的组合物或药物制剂将在18点至00点之间,例如在20点至22点,例如在21点施用。

[0234] 在一个实施方案中,本文描述的组合物或药物制剂将在晚餐期间或晚餐后施用,例如在晚餐后3小时内,例如在晚餐后2小时内,例如在晚餐后1小时内,例如在晚餐后30分钟内施用。

[0235] 在一个实施方案中,本文描述的组合物或药物制剂将在主要睡眠周期前施用,例如在主要睡眠周期前3小时内,例如在主要睡眠周期前2小时内,例如在主要睡眠周期前1小时内,例如在主要睡眠周期前30分钟内施用。

[0236] 在一个实施方案中,本文描述的组合物或药物制剂将每天一次施用。

[0237] 在一个实施方案中,本文描述的组合物或药物制剂每天多于一次施用。

[0238] 在一个实施方案中,本文描述的组合物或药物制剂空腹施用。

[0239] 在一个实施方案中,与作为速释制剂施用的等量三碘甲状腺原氨酸相比,本文描述的组合物或药物制剂提供了三碘甲状腺原氨酸T_{max}的增加。

[0240] 在一个实施方案中,与作为速释制剂施用的等量三碘甲状腺原氨酸相比,所述T_{max}的增加为至少约1小时,例如至少约2小时,例如至少约3小时,例如至少约4小时,例如至少约6小时。

[0241] 在一个实施方案中,本文描述的组合物或药物制剂提供了150ng/dL至400ng/dL之间,例如200ng/dL至350ng/dL之间的三碘甲状腺原氨酸的C_{max}。

实施例

[0242] 实施例1:制剂制造

[0243] 目的

[0244] 为了举例说明缓释制剂的制备。

[0245] 材料和方法

[0246] 含有布洛芬作为T3替代物的制剂:

[0247] 制剂A、B、C、E和F的制备详述如下:

[0248] 将Methocel™(羟丙基甲基纤维素,HPMC,Methocel K100M)或Aqoat®(醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,HPMC_AS,Aqoat-AS-LF)与聚氧化乙烯(分子量为200kDa的PEO Polyox™NF80)混合。

[0249] 将5mg的布洛芬(Sigma-Aldrich)与单独的PEO(分子量200kDa)或与5-10%的Methocel™或5-10%的Aqoat®一起的PEO(分子量200kDa)均匀混合,并通过使用真空熔体挤出机(MeltPrep® VCM)制成片剂。圆柱形片剂的尺寸为直径8mm,高度3mm(体积/重量=11),片剂总重量为150mg。

[0250] 含有T3的制剂:

[0251] 制剂D、G、H和I的制备详述如下:

[0252] 将Aqoat®(醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,HPMC-AS)与分子量为200kDa的PEO混合。

[0253] T3作为API购自T3 TOCRIS(Cat号6666)。对于制剂D,使用等分稀释液将50μg的T3均匀混合,以确保使用真空熔体挤出机(MeltPrep® VCM)与分子量为200kDa的PEO和10%的Aqoat的均匀性。圆柱形片剂的尺寸为直径8mm,高度3mm,体积/重量=1,片剂总重量为150mg。

[0254] 制剂G、H和I是通过使用辊压的干法造粒方法制备的。使用了三种不同量的T3(40μg、30μg和20μg),基质的总重量和HPMC-AS的量各不相同,如表1所述。

[0255] 表1:制备的制剂

[0256]

ID	方法	[c]尺寸，重量	API (mg)		基质组分(mg)		
			[d]Ibu	T3	PEO	Methocel™	Aqoat®
A	VCM	3×8，150 mg	5	-	145	-	-
B	VCM	3×8，150 mg	5	-	130	15	-
C	VCM	3×8，150 mg	5	-	130	-	15
D	VCM	3×8，150 mg	-	0.05	135	-	15
E	VCM	3×8，150 mg	5	-	137.5	7.5	-
F	VCM	3×8，150 mg	5	-	137.5	-	7.5
G	DGRC	2×8，100 mg	-	0.02	90	-	10
H	DGRC	3×8，150 mg	-	0.03	135	-	15
I	DGRC	4×8，200 mg	-	0.04	180	-	20

[0257] [a]VCM:使用MeltPrep®进行真空压缩成型。[b]DGRC-使用辊压进行干法造粒。[c]尺寸和重量:圆柱形尺寸高(mm)×直径(mm),重量以mg表示。

[0258] [d]布洛芬

[0259] 实施例2:对T3替代物的溶出实验

[0260] 目的

[0261] 研究含API类似物的缓释制剂的溶出曲线。

[0262] 材料和方法

[0263] 溶出方法:

[0264] 进行实验以测量使用布洛芬作为T3替代物的累积药物释放率(%)随时间的变化。

[0265] 溶出实验在具有专用插入件和250-mL容器的USP装置2(Erweka DT 70,Heusenstamm,德国)中进行。以一式两份对片剂进行研究(n=2)。制备2升的0.1M磷酸盐缓冲液(pH 6.8)。预热USP浴。向六个溶出容器中的每一个中加入250ml的0.1M磷酸盐缓冲液(pH 6.8)。然后,使容器达到37度(15分钟)。将FaSSGF培养基加入烧杯中并模拟肠液,和pH 6.8的磷酸盐缓冲液模拟肠液。在pH 6.8下,以50rpm的桨式搅拌速率在37±0.1℃下进行直到24小时的溶出实验(每种制剂各2次)。在时间为0.5小时、1小时、1.5小时、2小时、2.5小时、3小时、3.5小时、4小时、4.5小时和5小时时取出样品(1mL),从每个容器中取出0.5ml的样品,并直接放入HPLC小瓶中。在24小时后,也取样并分析,并且终止实验。在终止实验后,样品在未处理的情况下在HPLC中运行。还一式三份地制备了250-1ug/ml的标准曲线。

[0266] 使用Dionex(Sunnyvale,USA)的Ultimate 3000 HPLC系统,采用高效液相色谱法(HPLC)定量布洛芬。使用Phenomenex(Værløse,丹麦)的反相Kinetex 100A XB-C18柱(4.6×100mm,5μm)进行分离,流动相由A)0.1%的乙酸和B)含0.1%乙酸的乙腈组成。溶剂B的梯度按以下顺序与溶剂A连续混合:0分钟50%的B,2分钟80%的B,3分钟100%的B,7分钟55%的B,10分钟50%的B。以1.0ml/min的流速洗脱10μl的体积,并在约2.9分钟后在230nm的波

长下检测流出物。然后使用从标准曲线获得的峰面积的平均值计算布洛芬的浓度。标准曲线在1-250μg/ml的范围内呈线性。

[0267] 结果

[0268] 结果表明,制剂A、B、C、E和F延迟了布洛芬作为T3替代物的药物释放(图1)。制剂A、B、C、E和F的溶出曲线与例如在Bowerbank等人,2019[9]和在US 9,526,701中描述的速释碘塞罗宁产品的公布值相比有所延迟。与速释碘塞罗宁产品相比,制剂A的溶出曲线显示延迟了1-2小时,制剂B、C、E和F的溶出曲线显示延迟了3-4小时。

[0269] 结论

[0270] 与现有的速释碘塞罗宁制剂相比,根据本公开的制剂具有延迟的药物释放。

[0271] 实施例3:T3替代物的IVIVC相关性

[0272] 目的

[0273] 证明根据本公开的制剂能够提供与激素水平自然变化相匹配的缓释。

[0274] 方法

[0275] 体外体内相关性(IVIVC)方法使用体外溶出数据,以使用测试产品的药代动力学参数得出血药浓度。卷积方法从溶出结果或曲线开始,并开发体内或药物浓度-时间估计曲线。因此,使用针对含有T3替代物布洛芬的制剂A-C获得的溶出速率数据,使用Qureshi等人,2010[10]描述的经过充分验证的方法对不同剂量下T3的预期曲线进行了建模。简言之,这些曲线被转换为离散的剂量段。T3的生物利用度为95%,半衰期(t1/2)估计为基线(120ng/dL)校正后4小时,75kg甲状腺机能正常个体的分布体积(Vd)为0.2L/kg体重(BW)。然后,计算不同的药代动力学参数。

[0276] 结果

[0277] 图2显示了不同T3剂量下制剂C的卷积预测总T3血清血浆谱(IVIC)。表2显示了假设T3剂量为50μg的制剂A-C的不同预测药代动力学参数。

[0278] IVIVC相关性的预测值表示显示延迟释放,并在24小时后回到基线。这与Bowerbank等人,2019[9]和在US 9,526,701中公布的速释数据形成对比。此外,预测值与T3的期望生理值和昼夜周期变化一致。

[0279] 表2:基于含有T3替代物布洛芬的制剂A-C、E和F的溶出曲线,从IVIVC相关性估算的药代动力学(PK)参数。

[0280]

	制剂				
PK 参数	A	B	C	E	F
总 T3[a](mg)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
基线 T3 (ng/dL)	120	120	120	120	120
Cmax (ng/dL)	343	324	320	322.3162	322.4284
Tmax (小时)	3	4	4.5	4.5	4
AUC 0-24 小时 (ng*h/dL)	4706	4374	4612	4633.412	4651.843

[0281] [a]T3的假设剂量。

[0282] 结论

[0283] 根据本公开的IVIVC的制剂显示延迟释放,并在24小时内回到基线。

[0284] 实施例4:T3的溶出速率和IVIVC相关性

[0285] 目的

[0286] 证明根据本公开的制剂能够提供与T的激素水平的自然变化相匹配的三碘甲状腺原氨酸的缓释。

[0287] 材料和方法

[0288] 制剂D、G、H和I的溶出速率在与实施例2中描述的相同条件下进行。根据制造商说明,使用ELISA试剂盒(EliKine(TM)三碘甲状腺原氨酸(T3)ELISA试剂盒,Tebu-bio)定量T3的量。

[0289] 如实施例3所述进行IVIVC相关性,基于溶出速率测试期间获得的额外药物释放更新数学模型。

[0290] 结果

[0291] 结果表明,制剂D延迟了T3的药物释放(图3)。溶出速率与含有T3替代物的制剂C中观察到的结果相当。

[0292] IVIVC相关性的预测值显示了延迟释放曲线,并根据T3的预期生理值和昼夜周期变化在24小时后回到基线(图4A)。

[0293] 当改变T3的剂量时,调节基质的量的不同片剂(制剂G、H和I)显示出足够的溶出曲线,如图4B所示。图4C-4F所示的IVIVC相关性证实了延迟释放曲线,并根据T3的预期生理值和昼夜周期变化在24小时后回到基线(如图6所示)。

[0294] 表3:基于含T3的制剂D和G-I的溶出曲线,从IVIVC相关性估算的药代动力学(PK)参数。

[0295]

	制剂			
PK 参数	D	G	H	I
总 T3[a] (mg)	0.05	0.02	0.03	0.04
基线 T3 (ng/dL)	120	120	120	120
Cmax (ng/dL)	352.6535	206.8483	239.7379	321.8244
Tmax (小时)	4.5	6	6	6
AUC 0-24 小时 (ng*h/dL)	4804.363	3586.700664	3862.724654	4444.852693

[0296] [a]实际T3剂量。

[0297] 结论

[0298] 根据本发明的制剂提供了适应自然昼夜节律特性的三碘甲状腺原氨酸的延迟释放,并安全地回到基线。

[0299] 采用本公开的制剂可以提供根据患者需要的不同剂量。

[0300] 实施例5:基质的尺寸和量的影响

[0301] 目的

[0302] 研究基质的尺寸和量如何影响活性成分的释放。

[0303] 材料和方法

[0304] 含有代理(proxy)分子布洛芬的制剂:

[0305] 根据实施例1,使用VCM方法制备根据制剂A的含有5mg布洛芬的制剂(基质中仅含有PEO),并如实施例2那样研究溶出速率。制备两种制剂:

[0306] • 圆盘:总重量942mg,3mm高×20mm直径。

[0307] • 小圆柱体:总重量301mg,尺寸3mm高×8mm直径

[0308] 结果

[0309] 溶出曲线(如图5所示)表明,具有不同几何形状和量的基质的根据本公开的制剂能够在适当范围内延迟药物释放。

[0310] 结论

[0311] 不同几何形状和量的基质提供了T3替代物的充分缓释。

[0312] 实施例6:制剂参数研究

[0313] 目的

[0314] 研究在五种不同压缩力下使用直接压缩和真空压缩成型制备的不同片剂中布洛芬(IBU)的释放。

[0315] 材料和方法

[0316] 制备六种不同的8mm片剂压实制剂,并使用标准溶出度USP2装置一式三份地进行测试。在含有250mL的0.1M磷酸盐缓冲液(pH 6.8)的USP2容器中以50rpm进行片剂的溶出。在30分钟、60分钟、90分钟、120分钟、150分钟、180分钟、210分钟、240分钟和300分钟时取样,并使用HPLC分析布洛芬含量。将分析片剂的水渗透,并通过紫外成像进行成像。

[0317] 结果

[0318] 测试的压缩压力范围为-1-7.5N,即20-150吨/平方米。结果表明,在所述的压缩力和温度限制下,在85-145℃的熔融温度下,片剂硬度或片剂质量偏差对片剂的整体性能没有影响。

[0319] 实施例7:褪黑素释放的研究

[0320] 目的

[0321] 使用根据本公开的制剂研究褪黑素的释放。

[0322] 材料和方法

[0323] 根据以下参数,使用几何混合和直接压缩制备两种褪黑素片剂:

[0324] 制剂J:200mg片剂,3×8mm,5mg褪黑素,19.5mg的HPMC-AS,175mg的PEO(n=3)

[0325] 制剂K:500mg,3×10mm,5mg褪黑素,49.5mg的HPMC-AS,445.5mg的PEO

[0326] 如实施例2中描述,对每种制剂的片剂以一式三份(n=3)在肠道环境进行释放,并使用HPLC检测褪黑素。使用Qureshi等人,2010[10]中描述的方法以及以下假设参数,使用IVIVC将释放速率卷积为体内血清谱:口服生物利用度(BA)假设为15%,半衰期($T_{1/2}$)=45分钟,体重(BW)75Kg的分布体积(Vd)为1602L,如文献[16]所报告。

[0327] 结果

[0328] 图7A和图7B分别显示了释放速率和卷积血浆谱。计算出的药代动力学参数如下表

所示:

[0329] 表4:基于含褪黑素的制剂J和K的溶出曲线,从IVIVC相关性估算的药代动力学(PK)参数。

[0330]

	制剂	
PK 参数	J	K
总 API (mg)	5	5
Cmax (pg/mL)	19350	12962
Tmax (小时)	3	6
AUC 0-24 小时 (pg*h/mL)	72473	68054.9

[0331] 结论

[0332] 根据本发明的制剂提供了适应自然昼夜节律特性的褪黑素的延迟释放,并安全地回到基线。

[0333] 采用本公开的制剂可以提供根据患者需要的不同制剂。

[0334] 参考文献

[0335] 1.Muñoz-Ortiz,J.,Sierra-Cote,M.C.,Zapata-Bravo,E.et al.Prevalence of hyperthyroidism,hypothyroidism,and euthyroidism in thyroid eye disease:a systematic review of the literature.Syst Rev 9,201(2020).

[0336] 2.Hegedüs L,Bianco AC,Jonklaas J,Pearce SH,Weetman AP,Perros P.Primary hypothyroidism and quality of life.Nat Rev Endocrinol.2022Apr;18(4):230-242.

[0337] 3.CarléA,Faber J,Steffensen R,Laurberg P,Nygaard B.Hypothyroid Patients Encoding Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorphisms May Prefer L-T3+L-T4 Combination Treatment-Data Using a Blind,Randomized,Clinical Study.Eur Thyroid J.2017 Jul;6(3):143-151.

[0338] 4.W.Russell,R.F.Harrison,N.Smith,K.Darzy,S.Shalet,A.P.Weetman,R.J.Ross,Free Triiodothyronine Has a Distinct Circadian Rhythm That Is Delayed but Parallels Thyrotropin Levels,The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism,Volume 93,Issue 6,1 June 2008,Pages2300-2306.

[0339] 5.Taylor PN,Albrecht D,Scholz A,Gutierrez-Buey G,Lazarus JH,Dayan CM,Okosieme OE.Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism.Nat Rev Endocrinol.2018 May;14(5):301-316.

[0340] 6.Camilla Virili,Alessandro Antonelli,Maria Giulia Santaguida,Salvatore Benvenga,Marco Centanni,Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine,Endocrine Reviews,Volume 40,Issue 1,February 2019,Pages 118-136,

[0341] 7.Alexandra M.Dumitrescu,Erin C.Hanlon,Marilyn Arosemena,Olga Duchon,

Matthew Ettleson,Mihai Giurcanu,and Antonio C.Bianco.Thyroid.Feb 2022.196-205.

[0342] 8.Virili C,Brusca N,Capriello S and Centanni M(2021)Levothyroxine Therapy in Gastric Malabsorptive Disorders.Front.Endocrinol.11:621616.

[0343] 9.Bowerbank SL,Carlin MG,Dean JR.Dissolution Testing of Single-and Dual-Component Thyroid Hormone Supplements.Separations.2019;6(1):18.

[0344] 10.Qureshi SA.In Vitro-In Vivo Correlation(IVIVC)and Determining Drug Concentrations in Blood from Dissolution Testing-A Simple and Practical Approach.The Open Drug Delivery Journal,2010,Volume 4

[0345] 11.Jonklaas J,Burman KD,Wang H,Latham KR.Single-dose T3 administration:kinetics and effects on biochemical and physiological parameters.Ther Drug Monit.2015;37(1):110-118.

[0346] 12.Gamble KL,Berry R,Frank SJ,Young ME.Circadian clock control of endocrine factors.Nat Rev Endocrinol.2014 Aug;10(8):466-75.

[0347] 13.Dumitrescu AM,Hanlon EC,Arosemena M,Duchon O,Ettleson M,Giurcanu M,Bianco AC.Extended Absorption of Liothyronine from Poly-Zinc-Liothyronine: Results from a Phase 1,Double-Blind,Randomized,and Controlled Study in Humans.Thyroid.2022 Feb;32(2):196-205.

[0348] 14.Handbook of granulation technology,2nd ed.International Standard Book Number-10:0-8247-2647-2.Taylor and Francis,2005.

[0349] 15.van Tassell et al.,“Pharmacokinetics of L-Triiodothyronine in Patients Undergoing Thyroid Hormone Therapy Withdrawal,”Thyroid,vol.29,no.10,pp.1371-1379,Oct.2019,doi:10.1089/thy.2019.0101.

[0350] 16.Harpsøe et al.“Clinical pharmacokinetics of melatonin:a systematic review”.European Journal of Clinical Pharmacology 71,901-909 (2015).

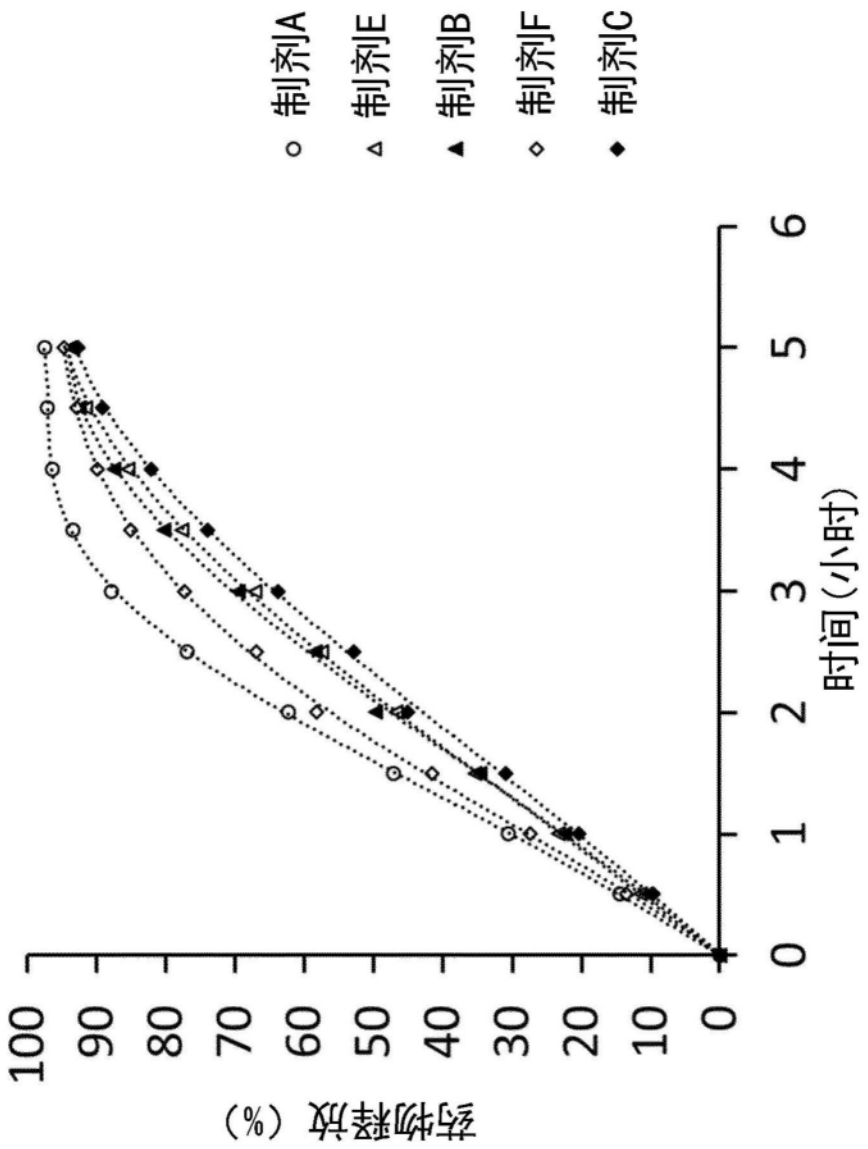

制剂A
制剂E
制剂B
制剂F
制剂C
药物释放（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
时间(小时)

图1

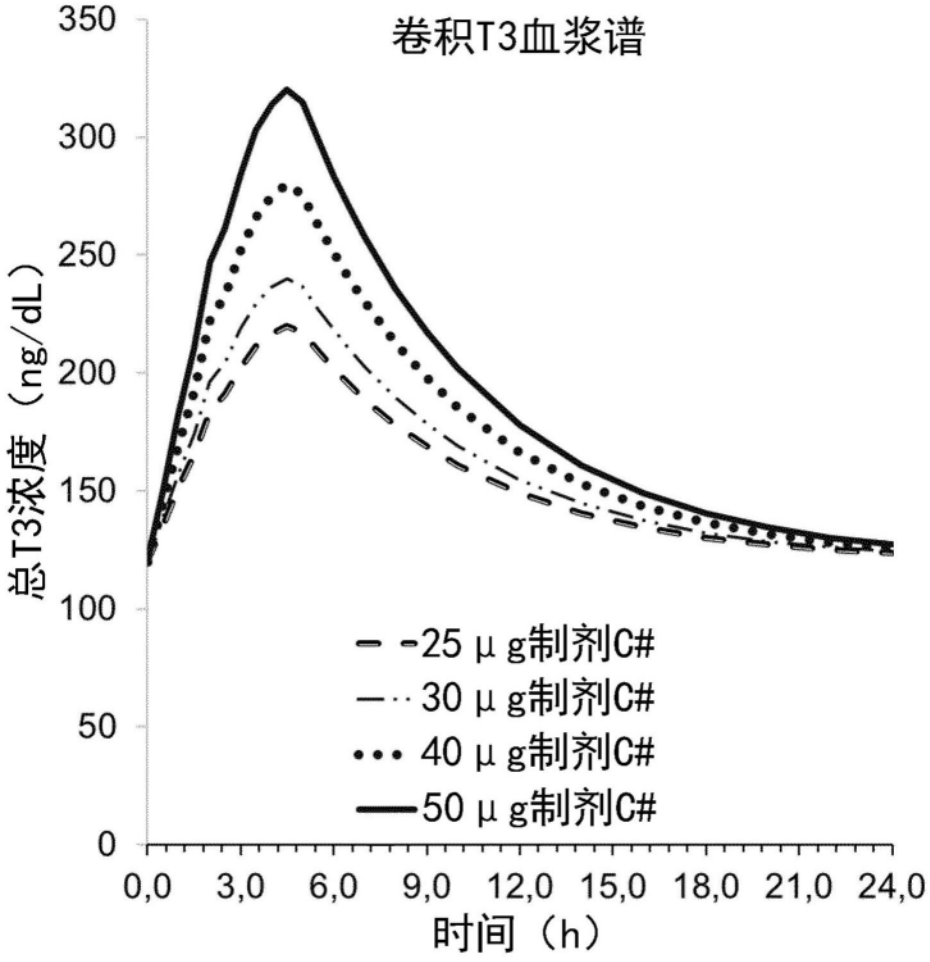

卷积T3血浆谱
总T3浓度（ng/dL）
350
300
250
200
150
100
50
0
0,0
3,0
6,0
9,0
12,0
15,0
18,0
21,0
24,0
时间（h）
25 μg制剂C#
30 μg制剂C#
40 μg制剂C#
50 μg制剂C#

图2

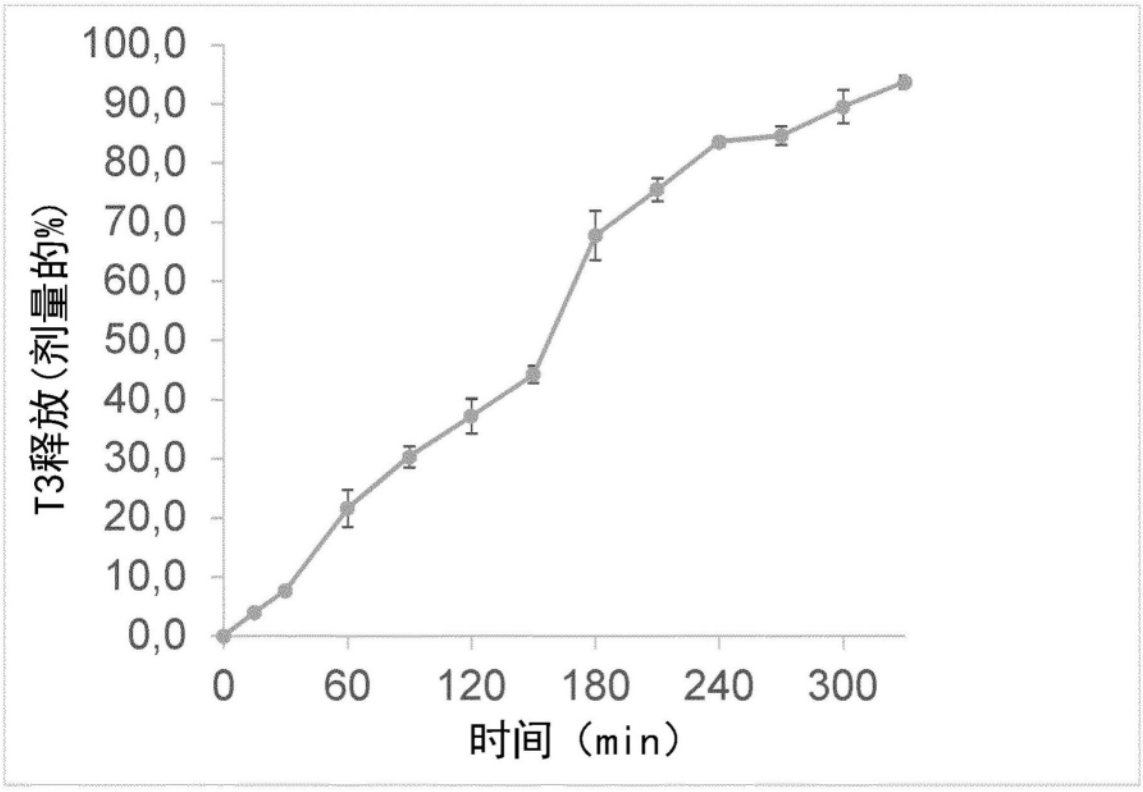

100,0
90,0
80,0
70,0
60,0
50,0
40,0
30,0
20,0
10,0
0,0
T3释放(剂量的%)
0
60
120
180
240
300
时间（min）

图3

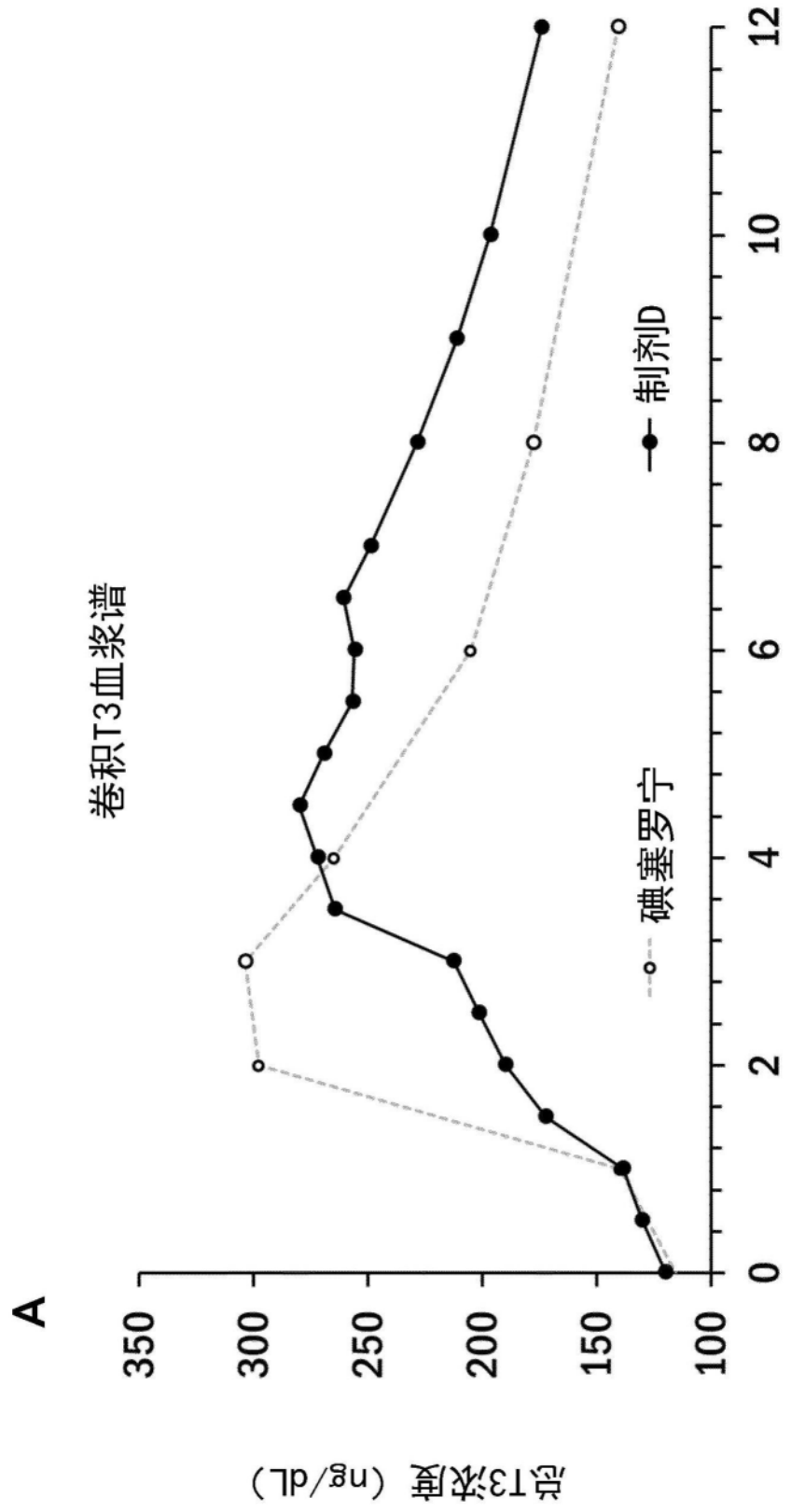

A
卷积T3血浆谱
总T3浓度 (ng/dL)
350
300
250
200
150
100
0
2
4
6
8
10
12
碘塞罗宁
制剂D

图4

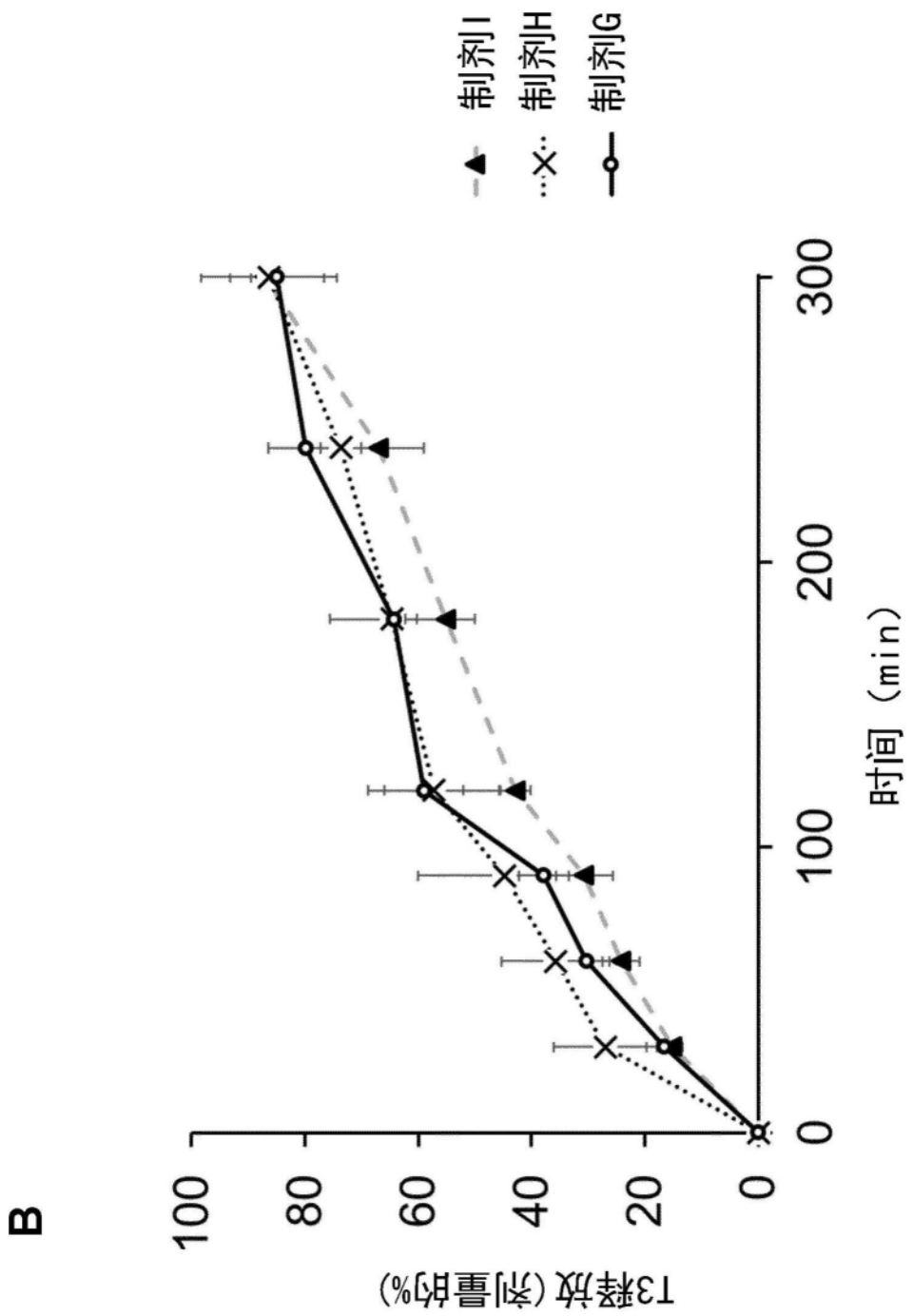


图4续

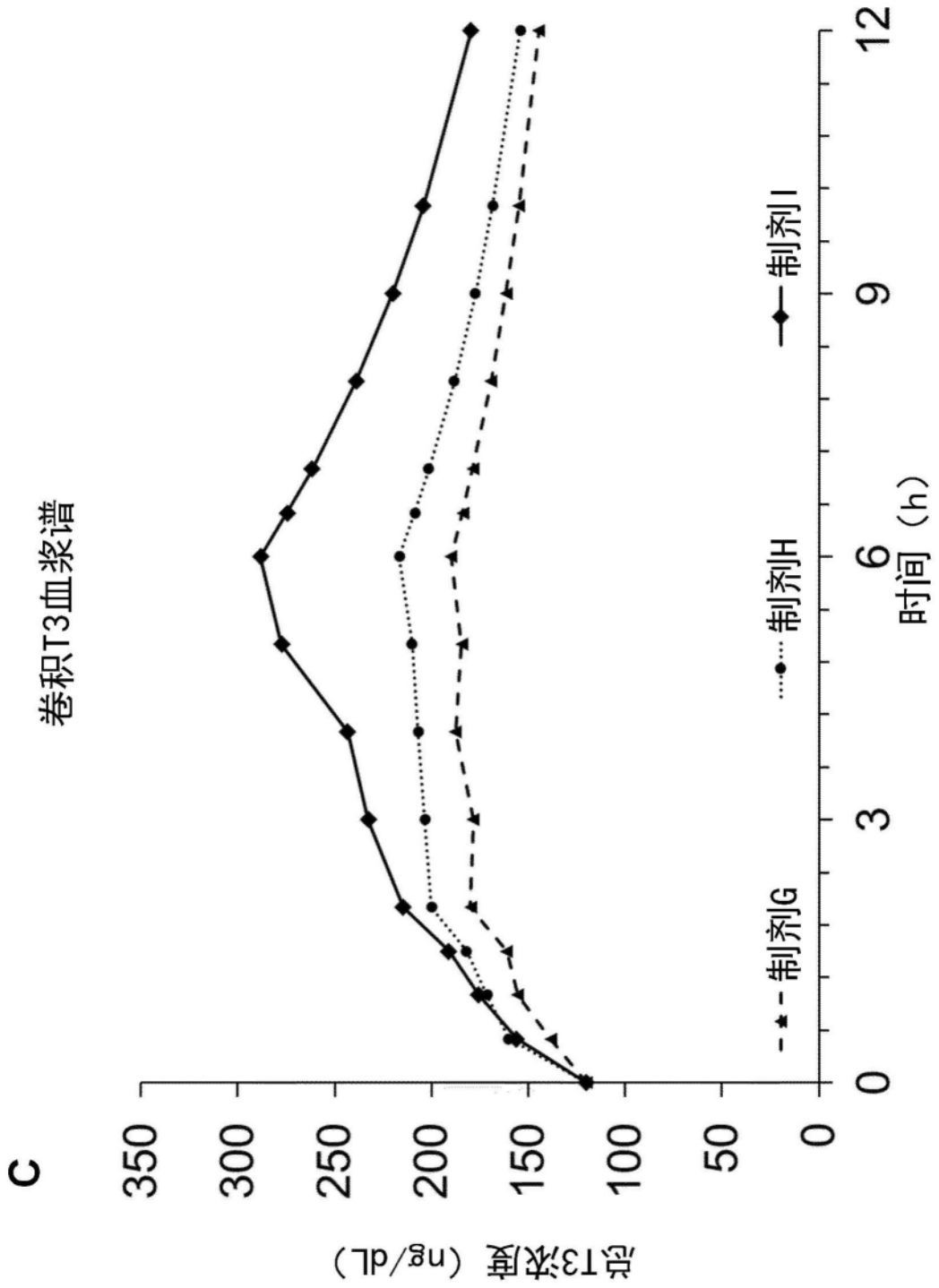

C
卷积T3血浆谱
总T3浓度（ng/dL）
350
300
250
200
150
100
50
0
0
3
6
9
12
时间（h）
制剂G
制剂H
制剂I

图4续

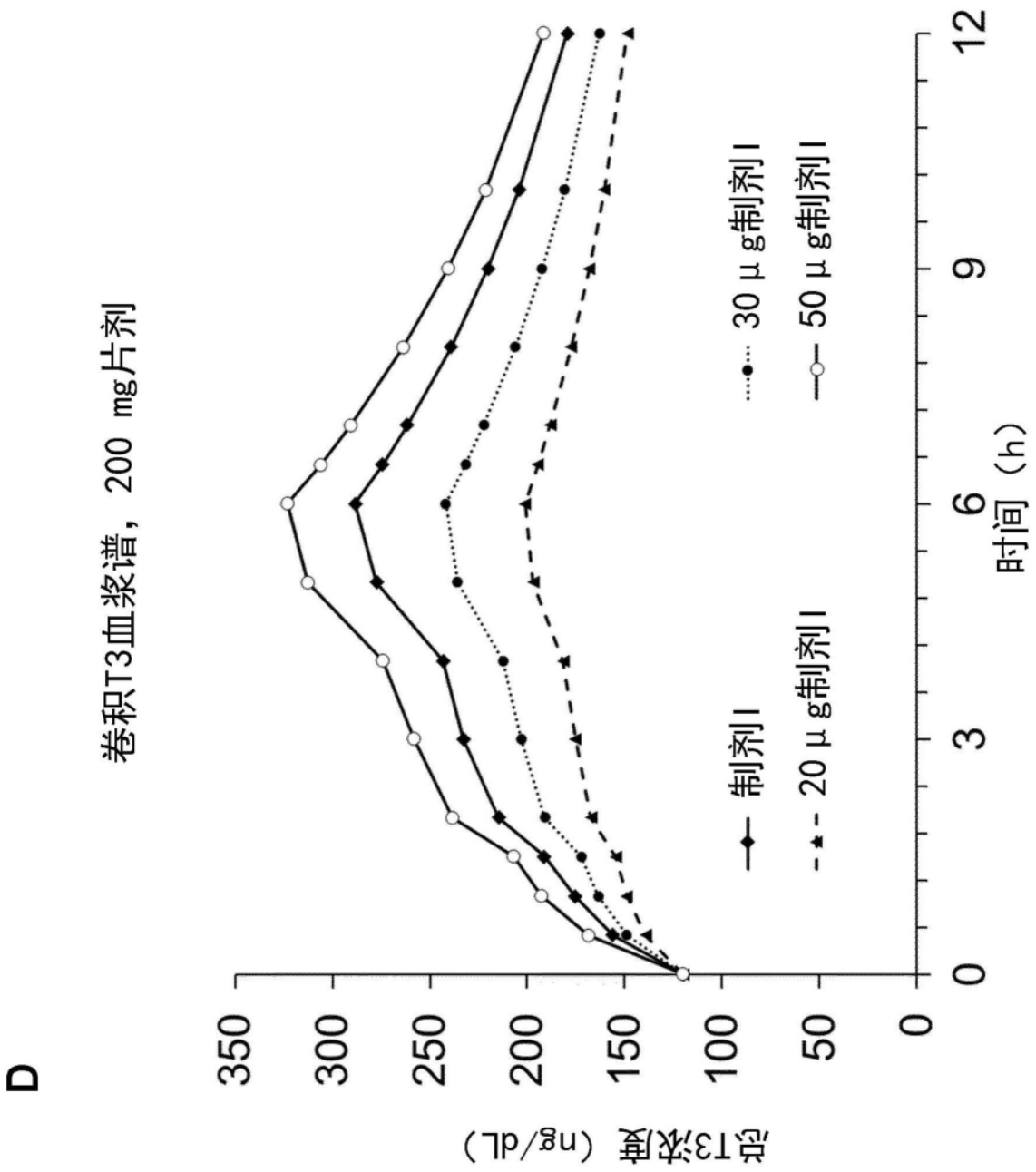
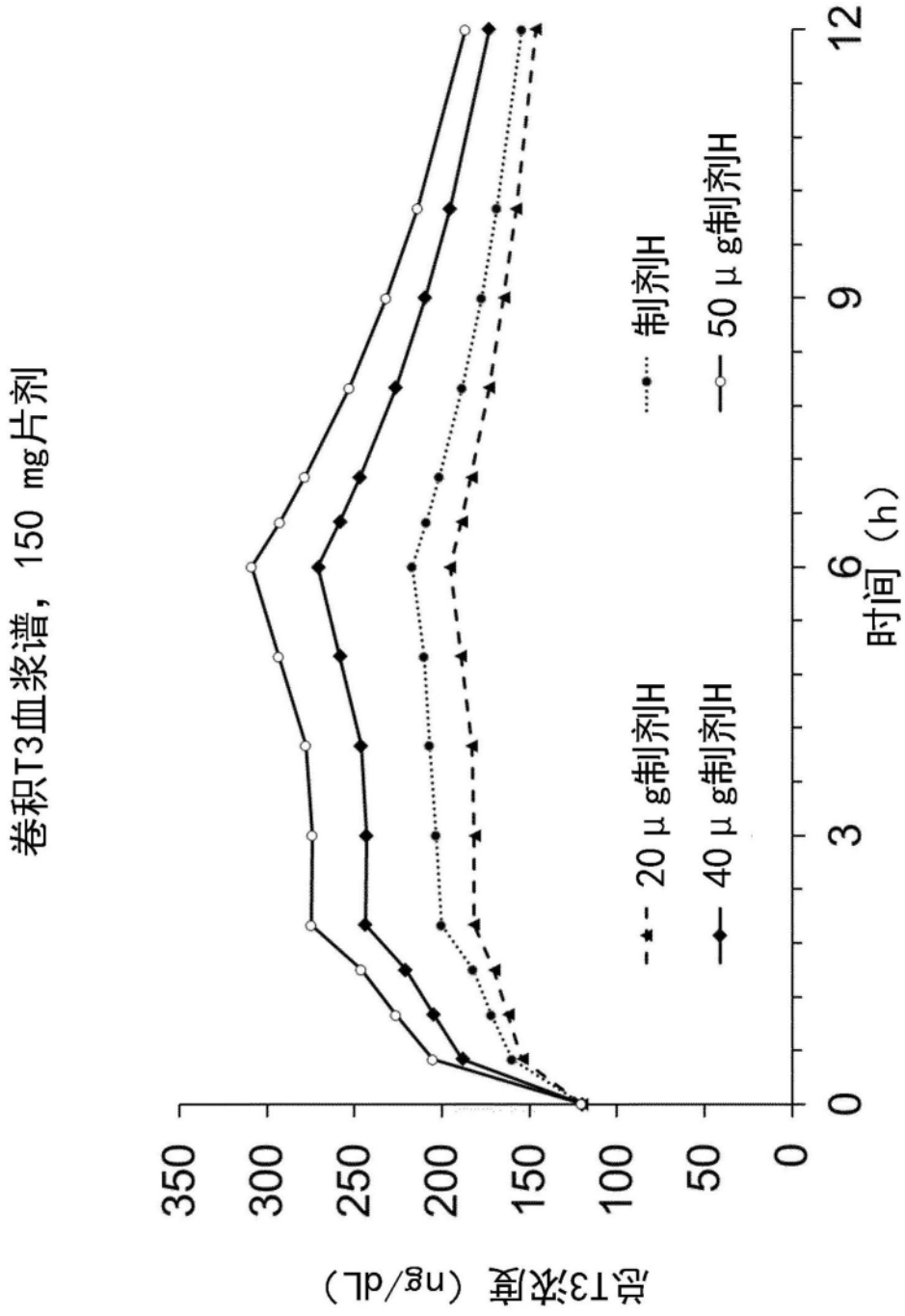

D
卷积T3血浆谱，200 mg片剂
总T3浓度 (ng/dL)
350
300
250
200
150
100
50
0
0
3
6
9
12
时间（h）
制剂I
20 μg制剂I
30 μg制剂I
50 μg制剂I

图4续


卷积T3血浆谱，150 mg片剂
总T3浓度 (ng/dL)
350
300
250
200
150
100
50
0
0
3
6
9
12
时间（h）
制剂H
20 μg制剂H
40 μg制剂H
50 μg制剂H

E

图4续

F

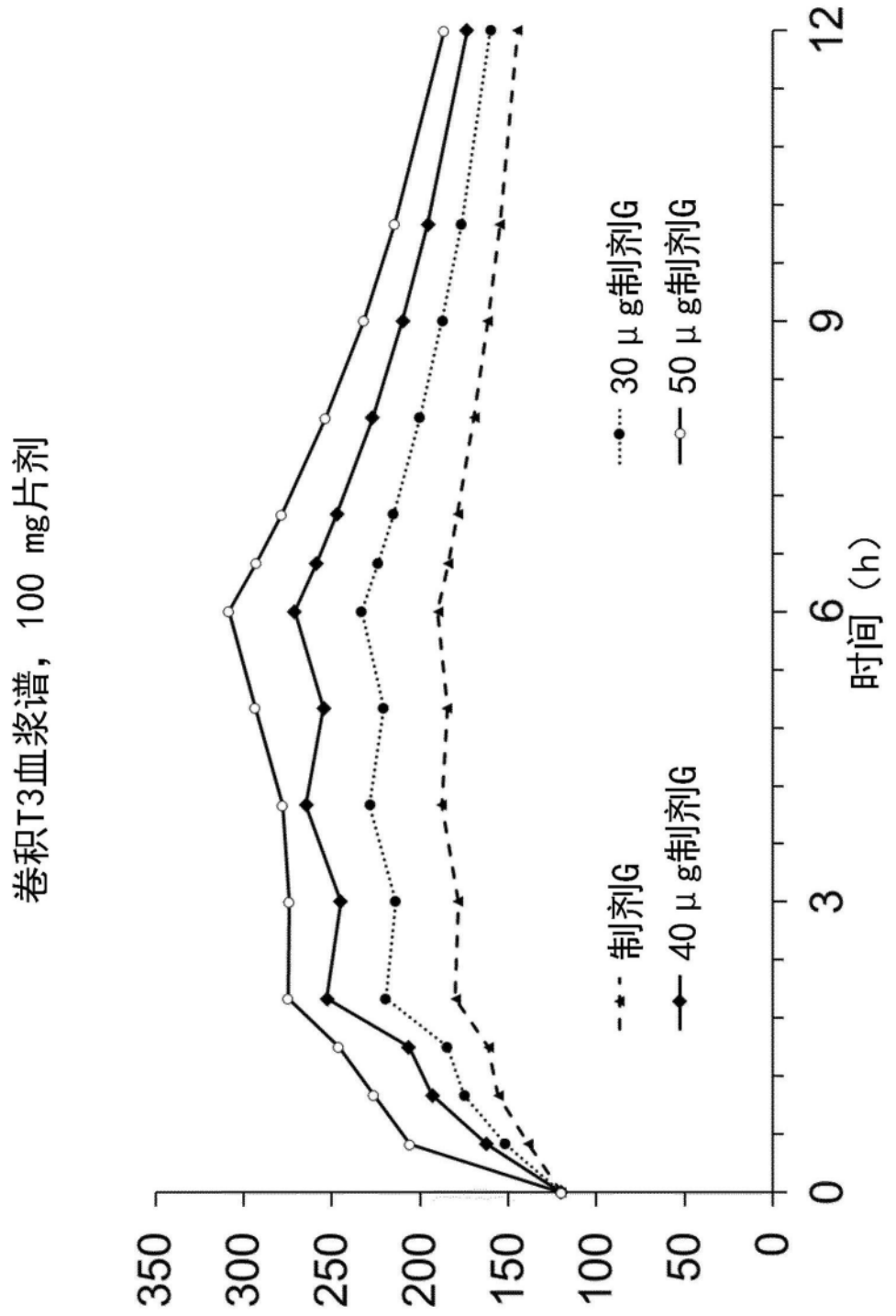

卷积T3血浆谱，100 mg片剂
350
300
250
200
150
100
50
0
0
3
6
9
12
时间（h）
制剂G
40 μg制剂G
30 μg制剂G
50 μg制剂G

图4续

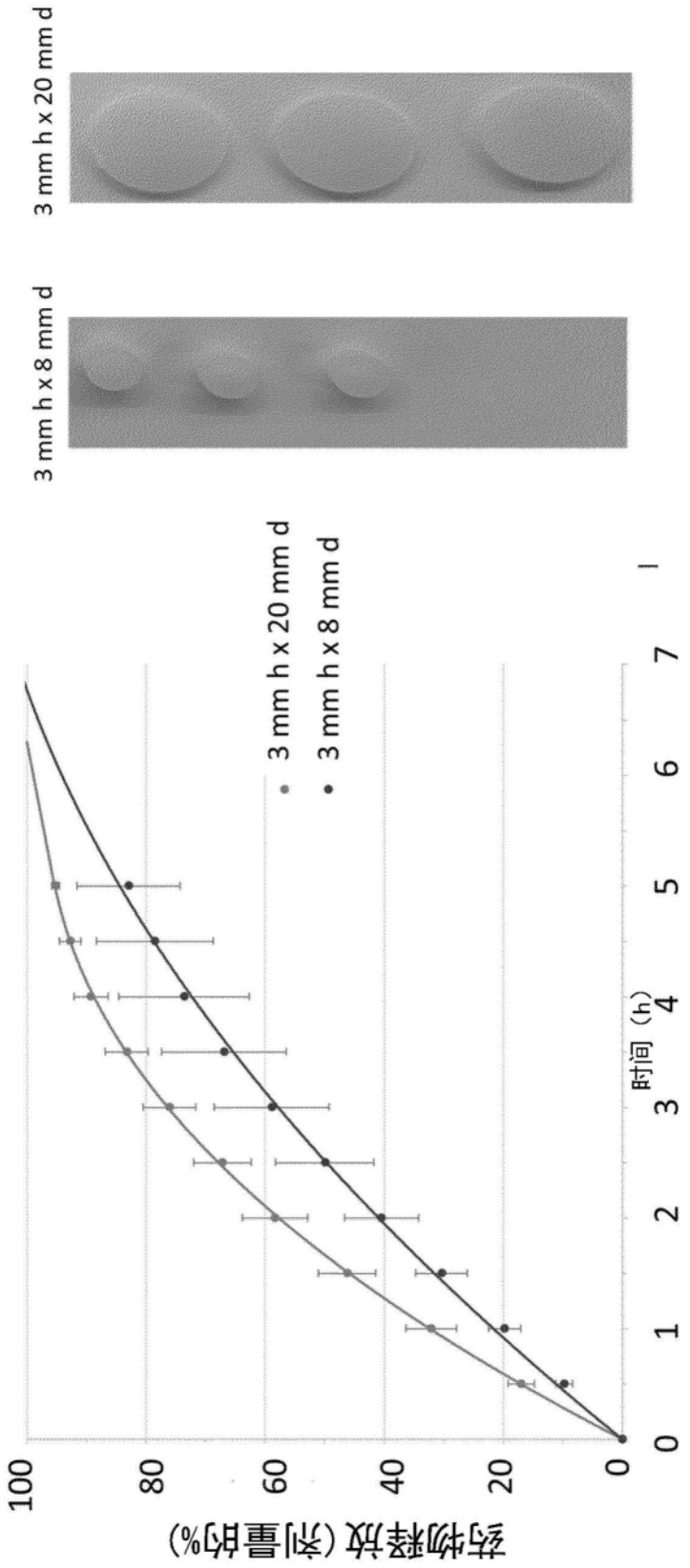

3 mm h x 20 mm d
3 mm h x 8 mm d
3 mm h x 20 mm d
3 mm h x 8 mm d
药物释放（剂量的%）
时间（h）
0
20
40
60
80
100
0
1
2
3
4
5
6
7

图5

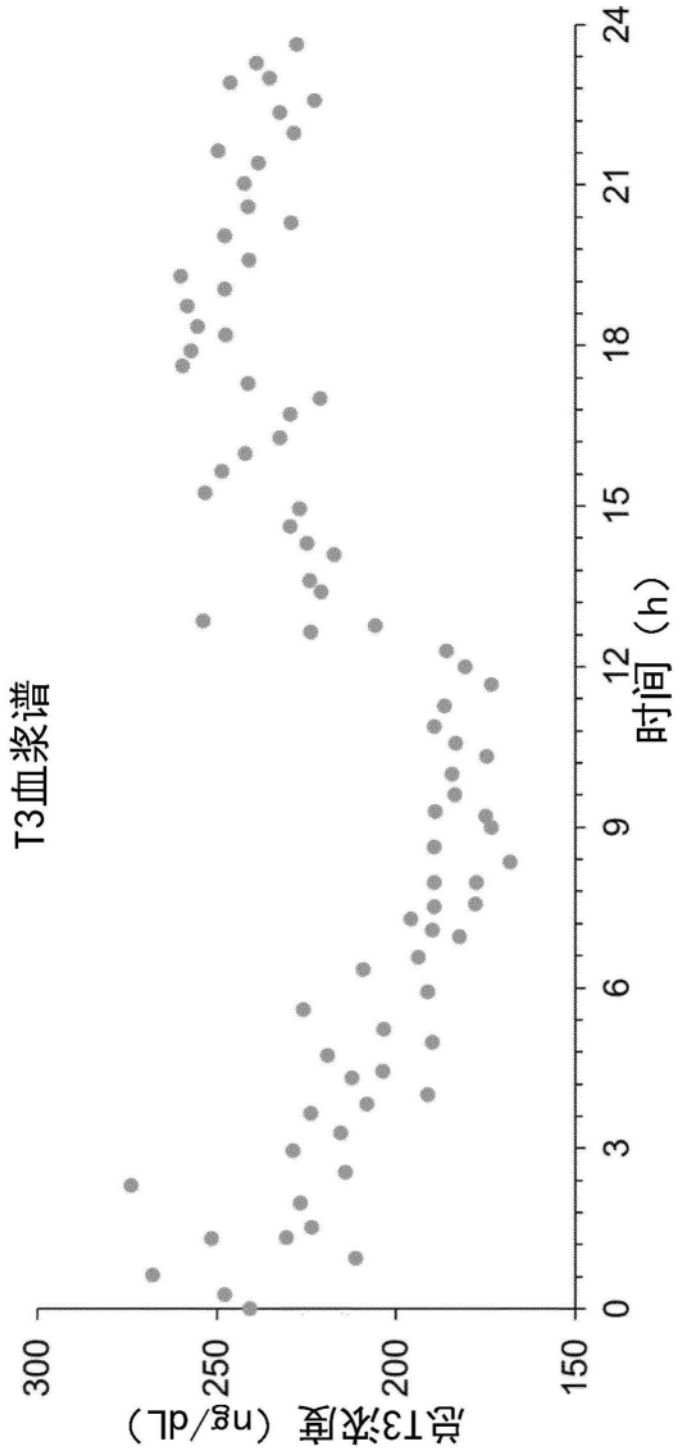


图6

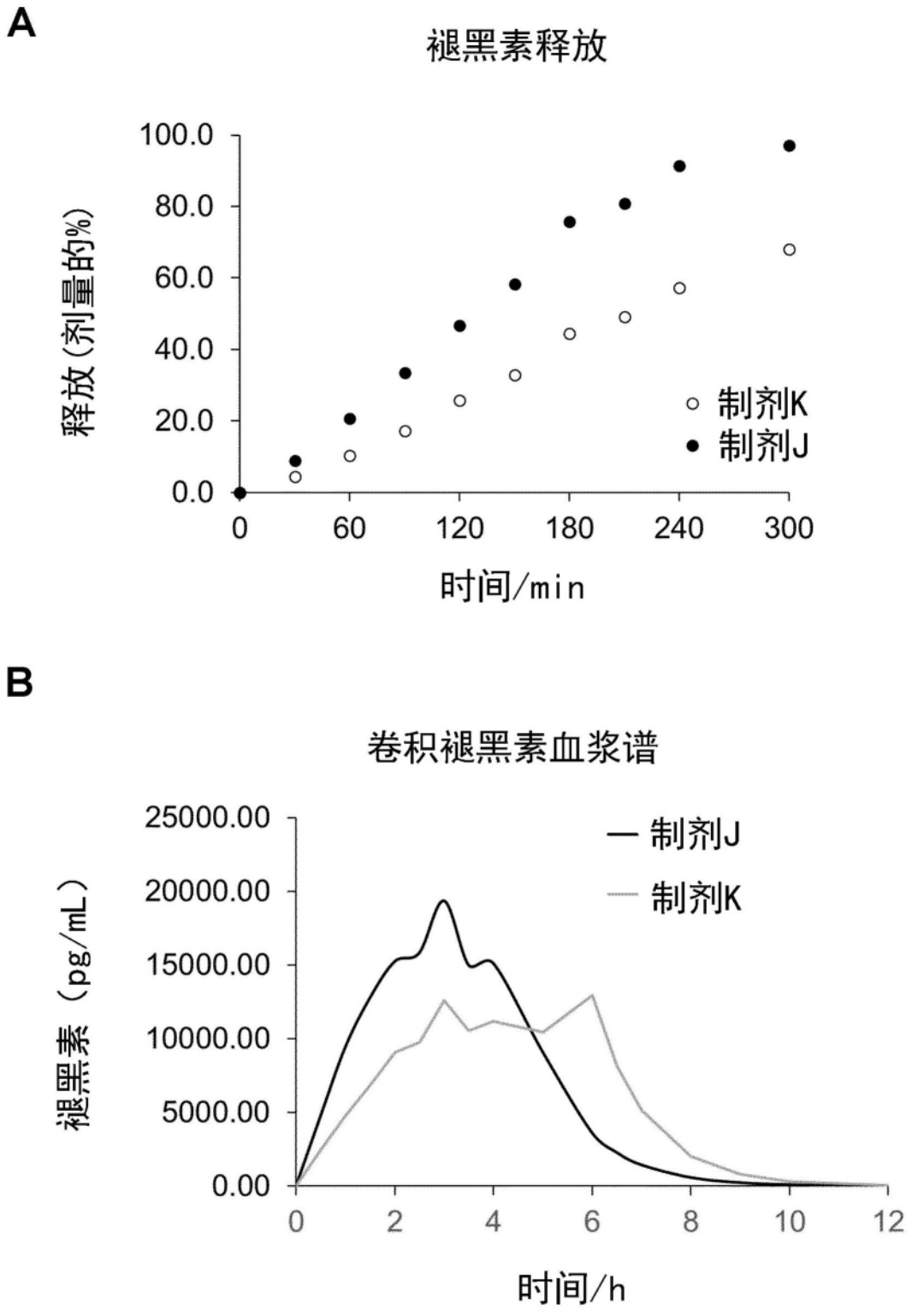

A
褪黑素释放
释放(剂量的%)
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
60
120
180
240
300
时间/min
制剂K
制剂J
B
卷积褪黑素血浆谱
褪黑素（pg/mL）
25000.00
20000.00
15000.00
10000.00
5000.00
0.00
0
2
4
6
8
10
12
时间/h
制剂J
制剂K

图7