



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117858702 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 09

(21) 申请号 202280056092.8

(22) 申请日 2022.06.10

(30) 优先权数据
202131026198 2021.06.11 IN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2024.02.09

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2022/065917 2022.06.10

(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/258842 EN 2022.12.15

(71) 申请人 鲁平亚特兰蒂斯控股公司
地址 瑞士楚格

(72) 发明人 S·钱德兰 H·B·班巴莱
D·D·乔希 S·巴马雷
M·K·阿瓦查特

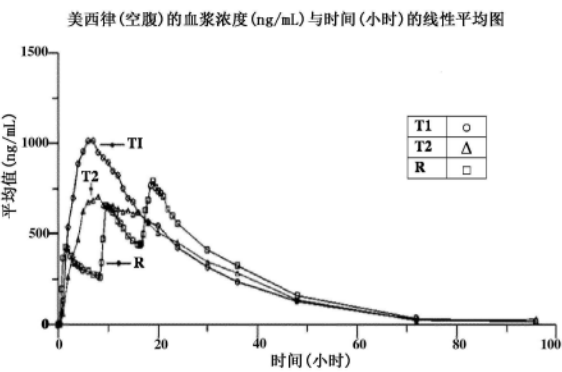
(74) 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127
专利代理师 李栋修 张培源

(51) Int.Cl.
A61K 31/138 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

权利要求书3页 说明书71页 附图1页

(54) 发明名称
用于口服施用的美西律缓释组合物

(57) 摘要
本发明涉及美西律和缓释剂(例如离子交换树脂)的控释药物组合物。更具体地,本发明涉及与离子交换树脂复合的美西律或其药学上可接受的盐的控释混悬剂。特别地,本发明提供用于治疗肌强直失调症的每日施用一次的美西律控释混悬剂。



1. 一种用于口服施用的药物组合物,其包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和至少一种缓释剂,其中,所述药物组合物每天口服施用一次以有效治疗肌强直。

2. 如权利要求1所述的组合物,其中,所述组合物包含约100mg至约600mg盐酸美西律。

3. 如权利要求2所述的组合物,其中,所述组合物包含约200mg至约600mg盐酸美西律。

4. 如权利要求1所述的组合物,其中,所述组合物表现出约5小时至约8小时的中位 T_{max} ,和/或所述组合物表现出约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ 。

5. 如权利要求4所述的组合物,其中,所述组合物在单剂量施用后还表现出以下药代动力学概况特征的至少一种:

(a) 约700-1250ng/mL的平均 C_{max} ;

(b) 约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄;

(c) 约20000-24500ng*hr/mL的平均AUC_{0-t};以及

(d) 约20000-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞}。

6. 如权利要求1所述的组合物,其中,所述组合物在单剂量施用后还表现出以下药代动力学概况特征的至少两种:

(a) 约5小时至约8小时的平均 T_{max} ;

(b) 约700-1250ng/mL的平均 C_{max} ;

(c) 约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄;

(d) 约20000-24500ng*hr/mL的平均AUC_{0-t};

(e) 约20000-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞};以及

(f) 约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ 。

7. 如权利要求1所述的组合物,其中,与空腹条件相比,在进食条件下所述药物组合物表现出平均C_{max}和/或平均AUC增加。

8. 如权利要求4所述的组合物,其中,与空腹条件相比,在进食条件下所述药物组合物表现出平均C_{max}和/或平均AUC增加。

9. 如权利要求1所述的组合物,其中,所述组合物表现出以下体外溶解特性,所述体外溶解特性的特征在于:

(a) 当在37°C ± 0.5°C下,在0.1N HCl介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USPIV型装置测量时,(1) 0-2小时后,从所述组合物中释放约0重量%至约30重量%的美西律,0-4小时后,从所述组合物中释放约10重量%至约40重量%的美西律,(2) 4-12小时后,从组合物中释放约30重量%至约70重量%的美西律,(3) 6-14小时,从所述组合物中释放超过约60重量%的美西律,以及(4) 约24小时内,从所述组合物中释放超过约80重量%的美西律;

(b) 当在37°C ± 0.5°C下在pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USPIV型装置测量时,(1) 0-2小时后,从所述组合物中释放约0重量%至约25重量%的美西律,(2) 0-4小时后,从所述组合物中释放约10重量%至约40重量%的美西律,(3) 4-12小时后,在约24小时内从所述组合物中释放约30重量%至约100重量%的美西律;

(c) 当在37°C ± 0.5°C下在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USPIV型装置测量时,(1) 0-2小时后,从所述组合物中释放约0重量%至约35重量%的美西律,(2) 0-4小时后,从所述组合物中释放约10重量%至约50重量%的美西律,

(3) 4-12小时后,从所述组合物中释放约30重量%至约100重量%的美西律;

(d) 当在温度为 $37^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在以75rpm旋转的美国药典(USP) II型溶解装置中测量时,组合物(1)在500mL 0.1N HCl中在最初1小时内中释放不超过50重量%的美西律,以及(2)然后在700mL pH 4.5乙酸盐缓冲液更换介质中,所述组合物在2小时内释放不低于65重量%的美西律,以及(3)再然后在900mL pH 6.8磷酸盐缓冲液更换介质中,组合物在4小时内释放不低于85重量%的美西律;或

(e) (a) - (d) 中任一项或全部的组合。

10. 如权利要求4所述的组合物,其中,在单次口服施用所述组合物时,(1) 大多数人类受试者中在施用后约5小时至约8小时之间出现 $T_{\max}$,以及(2) 在施用16小时后大多数人类受试者的美西律血浆浓度为 $C_{\max}$ 的约33%内。

11. 如权利要求4所述的组合物,其中,接受单次口服施用所述组合物的大多数人类患者的美西律血浆浓度在至少约4小时的时间段内保持在 $C_{\max}$ 的约20%内。

12. 如权利要求4所述的组合物,其中,接受单次口服施用所述化合物的大多数人类患者在施用后3小时和/或施用后4小时时的美西律血浆浓度为在施用后18小时和/或施用后20小时的美西律血浆浓度的约25%以内。

13. 一种用于口服施用的药物组合物,其包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和有效量的至少一种缓释剂,其中,所述组合物在单剂量施用后表现出下列药代动力学概况特征中的至少一种:

(a) 约5小时至约8小时的中位 $T_{\max}$;

(b) 约700-1250ng/mL的平均 $C_{\max}$;

(c) 约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄;

(d) 约20000-24500ng*hr/mL的平均AUC_{0-t};

(e) 约20000-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞};以及

(f) 约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ 。

14. 如权利要求13所述的组合物,其中,所述组合物表现出约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ 和/或约5小时至约8小时的中位 $T_{\max}$ 。

15. 如权利要求14所述的组合物,其中,相对于空腹条件,在进食条件下所述药物组合物表现出平均 $C_{\max}$ 和/或平均AUC增加。

16. 一种用于口服施用的药物组合物,其包含(a) 治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和(b) 药学上可接受的离子交换树脂和至少一种或多种药学上可接受的赋形剂。

17. 如权利要求16所述的组合物,其中,所述组合物中美西律或其药学上可接受的盐与药学上可接受的离子交换树脂的比例为约1:0.5至约1:5。

18. 如权利要求16所述的组合物,其中,所述美西律或其药学上可接受的盐和所述离子交换树脂形成药学上可接受的美西律树脂复合物,其中,基于重量比,所述离子交换树脂为所述美西律-树脂复合物的约30%至约85%。

19. 如权利要求16所述的药物组合物,其中,所述组合物还包含(c) 选自亲水性缓释聚合物和/或疏水性缓释聚合物的合适的缓释剂。

20. 如权利要求16所述的组合物,其中,所述组合物还包含选自淀粉和/或二糖的混悬剂基质。

21. 权利要求1至20中任一项所述的组合物在制备治疗肌强直的药物中的用途。

22. 一种治疗有需要的人类受试者的肌强直的方法, 所述方法包括每天一次将有效量的权利要求1至20中任一项所述的组合物与食物一起施用于肌强直患者。

用于口服施用的美西律缓释组合物

[0001] 相关申请和优先权

[0002] 本申请作为PCT(国际)专利申请提交,要求于2021年6月11日提交的印度专利申请202131026198号的优先权。该引用的优先权申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

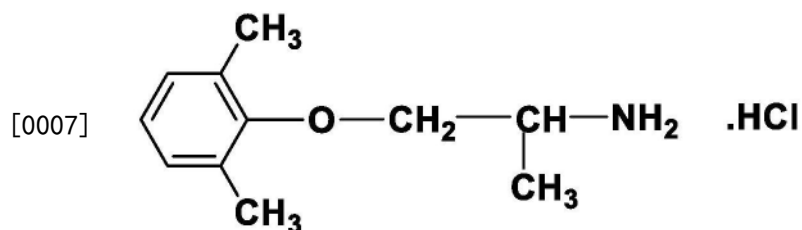
[0003] 本发明涉及适用于口服施用的美西律(mexiletine)或其药学上可接受的盐的口服每日一次的控释药物组合物。本发明还涉及所述组合物的制备方法以及所述组合物用于治疗肌强直失调症的用途。

背景技术

[0004] 肌强直是指肌肉松弛受损的神经肌肉疾病。它可以是轻微的或严重的,干扰例如行走、爬楼梯或眼皮开合的日常活动。肌强直是由肌膜异常引起的,通常与遗传性神经病症有关。它常见于患有强直性肌营养不良症、先天性肌强直的个体以及患有一类称为通道病的神经病症之一的人群。它可能是获得性或遗传性的,具体是由肌膜中氯离子、钠离子或钾离子转运通道的突变引起的。此外,受影响的个体具有近端肌无力,并且最终扩散到包括口咽肌在内的所有肌肉群,因此在肌强直患者中吞咽障碍是普遍的。

[0005] 盐酸美西律是1b类抗心律失常药物,对肌肉钠通道具有高亲和力,并且还可用于治疗心律失常。由Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.公司以MEXITIL®商标销售的一个商用盐酸美西律产品,可作为每日三次施用的150mg、200mg和250mg胶囊获得。

[0006] 盐酸美西律的结构如下所示:



[0008] 美西律口服施用后被迅速完全吸收,生物利用度为约90%。Labbé L, Turgeon J. Clinical pharmacokinetics of mexiletine. Clin Pharmacokinet. 1999年11月;37(5):361-84. doi:10.2165/00003088-199937050-00002。

[0009] 口服施用后1小时至4小时内达到峰值血浆浓度,在100mg至600mg的剂量范围内观察到剂量与血浆浓度之间的线性关系。同上。美西律在人体中消除缓慢(消除半衰期为10小时)。同上。美西律是一种弱碱(pKa约9.1),在肠道中吸收,据报道在胃中的吸收忽略不计。European Medicines Agency, Assessment Report: Namuscla (2018年10月18日) (EMA/831802/2018) (“EMA 2018”)。据报道,食物对先前描述的美西律产品的吸收率没有影响。同上,第38页。

[0010] 近年来,美西律在治疗肌强直方面的应用越来越广泛。例如,Lupin Limited的盐酸美西律速释胶囊 NaMuscla® 用于治疗患有非肌营养不良性肌强直失调症的成人的症状

性肌强直。批准的维持剂量为167mg至500mg,即1粒至3粒胶囊,每隔8小时施用一次。几乎所有支持NaMuscla欧洲获批的研究都涉及每日三次(TID)施用(EMA,2018)。

[0011] 通常,使用速释口服剂型的药物治疗需要间隔施用来维持期望的治疗效果,因此患有肌强直或类似病症的患者通常难以遵守该施用时间表。在肌强直患者的情况下,面部、口腔和喉咙的肌肉受到影响,这会导致吞咽问题,特别是在高剂量和频繁施用速释剂型时。此外,美西律通过阻断快速钠通道发挥作用,因此速释组合物的多次给药方案产生的美西律的高峰谷血浆水平与心脏事件相关。另外,当作为速释组合物施用时,此类制剂倾向于在GI早期部分倾泻全部的剂量,容易引起其他GI相关的副作用,例如呕吐。

[0012] 期望延长活性药物成分的治疗效果的持续时间,常常导致提议或实际开发控释药物制剂,该控释药物剂型常常与施用频率的降低相关。用于开发此类制剂的各种技术是已知的。例如,离子交换树脂是用于实现控释剂型的方法,还进行了各种尝试以在粉末、液体、混悬剂和分散片剂组合物中也进一步利用该技术。离子交换树脂是带有可电离官能团的交联水不溶性聚合物,由于其作为药物递送载体的多功能特性而受到制药科学家的广泛关注。并非所有药物都适合离子交换树脂。例如,通常认为生物半衰期超过8小时的活性药物成分(例如美西律)不适于此类制剂(参见例如Dp,Venkatesh&Karki,Roopa&Goli,Divakar&Jha,Sajal.(2013).JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES.第2卷,第6期,第4764-77页)。有其他因素可能表明美西律是此类方法的不合适候选物。同上。

[0013] 本领域已经提出了应用于美西律产品的其他类型的缓释制剂概念。例如,CN101032462公开了具有双重释放特性(即速释和缓释)的盐酸美西律缓释制剂,需要每天施用两次以治疗心律失常。US4459279公开了通过将美西律与常规赋形剂(例如乳糖、聚乙烯吡咯烷酮和硬脂酸镁)混合来制备美西律速释迷你片剂的方法。此外,用缓释喷雾溶液将片剂包衣以产生缓释迷你片剂。然而,上述参考文献的公开似乎未公开适合于治疗肌强直的美西律的合适的每日一次的控释组合物。例如,当以高剂量施用或每日施用一次的情况下,预计上述参考文献中公开的制剂并不适合,因为它们变得太大并且因此特别是患有肌强直的患者难以吞咽。剂量倾泻也是与缓释制剂相关的已知问题,这可能使得此类制剂不适合与美西律产品联合使用用于治疗例如肌强直等病症。事实上,尽管美西律用于治疗肌强直的用途是已知的,并且本领域中存在此类所提出的制剂,但是能为肌强直患者提供这些或其他显著优点的美西律制剂似乎在市场上是缺乏的,也没有得到积极开发。这些事实证明开发对肌强直或类似病症的患者具有优势特性的改善的美西律制剂需要创造性的智慧。

[0014] 结构、术语和缩略语

[0015] 本节提供阅读本公开的指南。本公开的目标受众(“读者”)是在本文讨论或使用的技术实践中具有常规技术的人员。读者也可称为“技术人员”,而此类技术称为“现有技术”。例如“理解”、“已知”和“常规含义”等术语是指技术人员的常规知识。

[0016] 术语“不矛盾的”意味着不与本公开、逻辑或基于技术人员知识的合理性相矛盾。

[0017] 此处公开了本发明的几个不同但相关的示例性方面(也称为例如“案例”、“方面”或“实施方式”)。本发明涵盖所有方面,如单独描述的以及可以通过此类单独方面的任意组合来实现的。本发明的广度和范围不应受到任何示例性实施方式的限制。本公开的语言都不应被解释为表明任何要素/步骤对于本发明的实践是必需的,除非明确地陈述了这样的

需求。不矛盾的是,任何方面都可以与任何其他方面组合。

[0018] 不矛盾的是,此处使用的所有技术/科学术语通常具有与技术人员通常理解的含义相同的含义,而与此处提供的任何狭义的实例或描述(包括最初在引文中引入的任何术语)无关。然而,特征在于包括与此处提供的具体描述相关的要素、步骤等的方面是本发明的独特的实施方式。不矛盾的是,使用已知术语的任何方面的公开(所述术语在本公开中通过实施例或其他方式缩小了范围)隐含地公开了相关方面,其中,此类术语可以使用技术人员的最宽泛的合理解释进行替代性解释。

[0019] 不矛盾的是,此处“或”表示“和/或”,无论是否偶尔包含“和/或”。

[0020] 不矛盾的是,“也”表示“也或替代性的”。不矛盾的是,“此处”和“这里”均指“在本公开中”。术语“i.a.”表示“尤其”或“除其他之外”。“也称为”缩写为“aka”或“AKA”。“其他地方”表示“本文的其他地方”。

[0021] 为了简洁起见,在适当的地方使用符号。例如,“&”用于“和”,“~”用于“约”。诸如<和>等符号提供其常规含义(例如,“≤”表示“小于或等于”,“≥”表示“大于或等于”)。斜杠“/”可以表示“或”(“A/B”表示“A或B”)或代表要素的同义词,如从上下文中会清楚地看出的。

[0022] 在要素或步骤之后加上“(s)”表示存在≥1个这样的要素、进行的步骤等。例如,“要素(element(s))”表示1个要素或≥2个要素,应理解其中每个要素都是本发明的独立方面。

[0023] 在与要素/步骤列表相关的情况下使用缩写“等”(或“等等”)表示所叙述的要素/步骤的任何或全部合适的组合,或者在本领域已知的用于实现此类要素/步骤的功能的此类所叙述的要素/步骤的任何已知的等同物。关于列出的要素/步骤的术语例如“和组合”或“或组合”表示此类要素/步骤的任何或所有可能/合适的组合。

[0024] 各方面可以被描述为适用于本文公开的用途。不矛盾的是,术语例如“适合性”表示对于进行特定功能/实现特定状态/结果而言是可接受的或合适的,通常意味着在使用该术语的上下文中有有效、实用和非有害的/无害的。例如,不矛盾的是,术语“适合”表示适当的、可接受的或在上下文中足够的,或至少大致上或实质上提供全部的预期功能,而不会造成或赋予显著的负面/有害影响。

[0025] 不矛盾的是,为了方便起见,包含标题(例如,“结构、术语……”)和副标题但没有限制任何方面的范围。不矛盾的是,一个标题下描述的方面、步骤或要素可以适用于本文的其他方面或步骤/要素。

[0026] 值的范围用于表示落入该范围的每个值,其在该范围的最小端点的数量级内,而无需明确写出该范围内的每个值。例如,所叙述的范围1-2隐含地公开了1.0、1.1、1.2、...1.9和2.0,而10-100隐含地公开了10、11、12、...98、99和100。不矛盾的是,无论如何描述一个范围,所有范围都包含范围的端点。例如,“1-5之间”除了2、3和4之外,还包含1和5(以及这些数字之间的这些端点的数量级内的所有数字,例如1.0、1.1、...4.9和5.0)。为了避免疑义,范围内的任何数字,无论数字的数量级如何,都涵盖在该范围内(例如,2-20的范围涵盖18.593)。

[0027] 近似术语(例如“大约”、“~”或“近似”)用于(1)指代一组相关的值或(2)难以定义精确值的情况(例如,由于测量限制)。不矛盾的是,此处提供的所有精确值都同时/隐含地

公开了相应的近似值,反之亦然(例如,公开“约10”为在此方面/描述中精确地使用10提供明确的支持)。用近似值描述的范围包括每个近似端点包含的所有值,无论其呈现方式如何(例如,“约10-20”与“约10-约20”含义相同)。近似术语涵盖的值的范围通常取决于公开的上下文、关键性或可操作性、统计显著性、对本领域的理解等。如果本文中或本领域中缺乏对某一要素的教导,当将术语“约”等用于某一要素时,应解释为指示值的 $\pm 10\%$,并且隐含地公开了 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 和 $\pm 0.5\%$ 。

[0028] 为了简洁起见,有时会使用方面、要素、步骤和特征列表。除非另有说明,否则各个列表中的各个成员都应被视为一个独立的方面。由列表中的任何单独成员定义的各个方面可以具有并且通常将具有相对于由列表的其他成员表征的方面而言非显而易见的特性。

[0029] 不矛盾的是,术语“一种”和“一个”和“该”以及类似的指示物涵盖所提及的要素、步骤或方面的单数和复数形式。不矛盾的是,本文中的单数术语隐含地表达复数,反之亦然(换句话说,要素/步骤的公开隐含地公开了这类/类似要素/步骤的相应用途,反之亦然)。

[0030] “显著的”和“显著地”表示在给定背景下使用 ≥ 1 个适当的测试/试验具有统计显著性的结果/特征(例如, $p \leq 0.05/0.01$)。“可检测”表示使用已知的检测工具/技术可测量的存在/差异。缩写“DOS”(或“DoS”)的意思是“可检测的(地)或显著的(地)”。

[0031] 不矛盾的是,此处没有附带测量单位的任何值(例如,重量50或长度20)将适用于任何先前为相同要素/步骤或相同类型的要素/步骤提供的单位,或者在没有此类公开的情况下将适用于本领域中与此类要素/步骤相关的最常用的单位。

[0032] 不矛盾的是,术语“包含”、“含有”、“包括”和“具有”表示“包含但不限于”或“包含且没有限制”。不矛盾的是,例如包括和包含有关要素/步骤的术语的使用表示包括要素的任何可检测的数量或量或者包括步骤/多个步骤的任何可检测的性能(有或没有其他要素/步骤)。

[0033] 不矛盾的是,术语“一个”表示所叙述的要素或步骤或两者的单一类型、单一重复/副本/事物,这从上下文中是清楚的。例如,与组合物的组分一起使用的指代“一个”可以是指一种要素类型(其可以以多个副本存在,如在组合物中的成分的情况下)、一个单位的要素、或者两者。类似地,体系的“一个”组分、“单个”组分或“唯一组分”通常表示1种类型的要素(其可以以多个副本存在)、1个实例/单位的要素、或者两者。此外,方法的“一个”步骤通常意味着进行一种类型的动作(步骤)、步骤的一次重复、或者两者。不矛盾的是,“一个”要素的公开提供对两者的支持,但是不矛盾的是,对任何“一个”要素的任何权利要求都表示这种要素的一种类型(例如,组合物/体系的组分)。

[0034] 术语“一些”表示 ≥ 2 个副本/实例或 $\geq 5\%$ 的列出的集合/整体是某一要素或由某一要素构成。关于方法,一些表示 $\geq 5\%$ 的效果、作用或两者由某一步骤构成或归因于某个步骤(例如,“该方法中的一些由步骤Y进行”)或表示某个步骤进行了 ≥ 2 次(例如,“步骤X重复了一些次数”)。“主要”、“大多数”或“大部分”表示可检测到的 $>50\%$ (例如,主要包括、主要包含等表示 $>50\%$)(例如,主要包含要素X的体系由 $>50\%$ 的要素X组成)。

[0035] 不矛盾的是,术语时态或表现的改变(例如,使用“主要地包括”代替“包括主要的”)不会改变相应术语/短语的含义。

[0036] 不矛盾的是,本文提供的所有方法可以以任何合适的顺序进行,而无论表现方式(例如,包括步骤A、B和C的方法可以以C、B和A的顺序进行;也可以B、A和C同时进行等)。不矛

盾的是,组合物的要素可以通过任何合适的方法以任何合适的方式组合。通常,与本文描述的那些类似或等同的任何方法和材料都可以用于实施方式的实践中。不矛盾的是,例如“第一”、“第二”、“第三”等序号的使用是为了区分各个要素而不是表示这些要素的特定顺序。

[0037] 不矛盾的是,各方面的任何要素、步骤、组分或特征及其所有变型等都在本发明的范围内。

[0038] 除非明确指出或上下文清晰指出之外,否则本文中的“改善”表示“增加”。在一些方面,“改善”表示“降低”,例如就组合物的毒性而言。不矛盾的是,术语例如“增强”、“改善”等作为同义词使用。

[0039] 本文引用的所有参考文献(例如,出版物、专利申请和专利)均通过引用并入本文,就如同每份参考文献均以引用的方式单独和明确地并入本文并在本文中全文阐述一样。不矛盾的是,此类参考文献的任何合适的原理、方法或要素(统称为“教导”)可以与各方面相结合或与各方面相适应。然而,专利文献的引用/并入仅限于其技术公开,并不反映对其有效性、可专利性等的任何观点。在本公开与这些文献的教导之间存在任何冲突的情况下,关于本发明的各方面以本公开的内容为准。本文引用了许多参考文献以简明地纳入已知信息并帮助技术人员将各方面内容付诸实践。尽管已经努力包括用于此类目的的最相关的参考文献,但是读者将理解,并非每个引用的参考文献的每个方面都适用于本发明的每个方面。

[0040] 其他术语、概念和缩略语

[0041] 本文描述的组合物和实践通常是药学上合适的。“药学合适性”、“药学上合适的”等是下述短语,其通常用于指对于药物施用和应用而言安全且有效的组合物/制剂或实践,对于药物应用而言具有足够的效力、纯度、强度、质量和安全性,在具体针对眼睛的情况下,可以通过监管机构审查判断,并且通过例如按照普遍流行的监管机构标准进行的一项或多项控制良好和充分的临床研究来确定。通常,“药学上可接受的”材料是指适合与人类和低等动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激、过敏响应等且符合合理的效益风险比并对预期用途有效的材料。

[0042] 不矛盾的是,术语例如“载体”和“赋形剂”表示本领域技术人员已知的任何生理学上惰性、药理学上无活性的材料,其与通常美西律化合物或与之相关描述的作为活性成分的特定美西律或药学上可接受的盐物理和化学特性相容。药学上可接受的赋形剂包括聚合物、树脂、增塑剂、填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、助悬剂、抗絮凝剂、溶剂、共溶剂、缓冲体系、表面活性剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、药物级染料或颜料和粘度剂。

[0043] 如本文所用,术语例如“药物组合物”、“制剂”等,当用于描述本文通常描述或引用的组合物时,包括固体剂型,例如颗粒、多单位微粒体系(MUPS)、丸剂、球体、片剂、分散片、软胶囊、硬胶囊、迷你片、珠粒、颗粒等;以及液体剂型,例如溶液、混悬剂、乳剂、胶体等,其用于肠内施用。

[0044] 本文各方面中描述的赋形剂和活性药物成分(例如,美西律)通常是“有效的”并且以“有效量”存在,不矛盾的是,任何描述的赋形剂或特定赋形剂的类别被理解为以有效量存在于相关组合物/制剂中,在这种背景下,其通常表示对与赋形剂相关的所述功能有效的量(应理解,某些赋形剂化合物/成分表现出多于一种的效果)。

[0045] 不矛盾的是,本文所使用的关于没有进一步描述或举例说明的技术或组分/要素的术语“标准”表示由主要监管机构(例如,美国FDA、欧盟EMA、中国NMPA、日本PMDA、加拿大

健康局、印度CDSCO等)应用的标准或本领域最常用的标准。

[0046] 不矛盾的是,对本文可形成盐的化合物的任何引用应解释为同时隐含地公开了该化合物及其任何或所有合适的药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”包括由药学上可接受的碱或酸(包含无机碱或有机碱以及无机酸或有机酸)制备的合适的盐。可以适用于上下文的此类盐的实例包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐、海巴明盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羧萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺盐、油酸盐、草酸盐、双羧萘酸盐(恩波酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐、二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙碘化物和戊酸盐。衍生自无机碱的盐的实例包括但不限于铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰(manganic)、二价锰(mangamous)、钾、钠和锌。

[0047] 不矛盾的是,术语“控释”表示与其他相应/相关的速释组合物相比,药物在组合物周围的介质中出现的时间过程被DOS改变,通常被显著改变。不矛盾的是,速释组合物在施用几分钟内就表现出可检测的或显著的释放,通常在施用约30分钟内达到 $\geq 85\%$ 的释放量。控释包括“延迟释放”和“延长释放”制剂。不矛盾的是,术语“延长释放”是指特征为在至少 ~ 24 小时的时期内具有可检测的或显著的释放的组合物。

[0048] 如本文所用,术语“wt. %”表示重量百分比。如本文所用,术语“w/w”表示一种成分与另一种成分的重量比。

[0049] 如本文所用,术语“T1或测试产品1”是指具有合适的实施例中描述的组成1的产品。如本文所用,术语“T2或测试产品2”是指具有合适的实施例中描述的组成2的产品。如本文所用,术语“T3或测试产品3”是指具有合适的实施例中描述的组成3的产品。

[0050] 不矛盾的是,“受试者”是指任何脊椎动物,但是优选哺乳动物,例如人类。

[0051] “相对生物利用度”可以理解为由针对本发明组合物的组合物或方法测得的血浆或血清药物浓度-时间的图确定的血浆或血清AUC与对照组合物的血浆或血清AUC的比率。术语“AUC₀₋₂₄”可以理解为使用线性梯形法则确定的血浆浓度与施用后从0至24小时的时间相关的曲线下面积,以单位($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$)表示。术语“AUC_{0-∞}”可以理解为血浆浓度与从0小时至无穷大的时间相关的曲线下面积,以单位($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$)表示。术语“AUC_{0-τ}”可以理解为在稳定状态下,在施用间隔时间内,从时间0至时间tau的血浆浓度与时间曲线下的面积,其中,tau是施用间隔时间的长度,以单位($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$)表示。术语“C_{max}”可以理解为观察到的最大血浆浓度或根据浓度-时间曲线计算或估计的最大血浆浓度,以单位($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$)表示。术语“T_{max}”可以理解为施用后出现C_{max}的时间,以单位小时(h)表示。类似“单剂量”的术语可以理解为表示人类患者接受了单剂量的药物制剂,且药物血浆浓度尚未达到稳态(例如,本文所述的7.5mL的80mg/mL混悬剂)。“稳态”可以理解为在重复服用制剂的剂量后,给定药物的血浆浓度曲线没有大幅度波动。消除速率常数“Ke1”可以理解为描述单位时间内消除的药物分数或在消除阶段血浆浓度下降的速率。术语“半衰期(t_{1/2})”可以理解为药物血浆浓度下降

50%所需的时间, $t_{1/2}$ 取决于速率常数(k)。术语“食物效应”可以理解为表示当活性物质或其制剂(例如片剂或胶囊或混悬剂)伴随食物或在进食状态下口服施用给哺乳动物(优选人类)时,活性物质的AUC、 C_{max} 和/或 T_{max} 与在空腹状态下施用相同制剂时的所述值相比的相对差异。食物效应F可以计算为,例如, $F = (Y_{进食} - Y_{空腹}) / Y_{空腹}$; 其中, $Y_{进食}$ 和 $Y_{空腹}$ 分别是进食和空腹状态下的AUC、 C_{max} 或 T_{max} 的发现值。

[0052] 术语“肌强直”通常可以理解为包括肌营养不良性和/或非肌营养不良性肌强直失调症以及肌营养不良1型和肌营养不良2型。这类肌强直失调症的实例在例如EMA, 2018中提供。然而,在排除一种、一些或所有此类其他病症的情况下,每种此类病症也可以是一个特定的方面。本发明还包括对症治疗患有非肌营养不良性和/或肌营养不良性肌强直失调症的成年患者的肌强直的方法。

[0053] 不矛盾的是,“离子交换树脂”可以理解为阴离子或阳离子离子交换树脂。不矛盾的是,“药物离子交换树脂复合物”可以理解为在药物与离子交换树脂颗粒之间存在离子键的含药物的离子交换树脂颗粒。不矛盾的是,“美西律离子交换树脂复合物”是指通过将美西律或其药学上可接受的盐装载到离子交换树脂而形成的复合物。

发明内容

[0054] 下文描述和说明的以下方面及其实施方式仅为示例性和说明性的,并非对范围的限制。

[0055] 在一个方面,本发明提供适用于口服施用的药物组合物,该组合物包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和缓释剂,其中,缓释剂有效地控制美西律或其药学上可接受的盐从组合物中的释放,使得缓释剂使美西律或其药学上可接受的盐在向人类患者施用后以这样的速率从组合物中释放,使得在至少约一个月,例如至少约三个月(例如,至少约6、12、18、24、30或36个月,或更长时间)的治疗期内,每天施用的组合物的单次施用有效地治疗统计上显著数量的肌强直患者的肌强直。在一些方面,本发明提供使用此类组合物治疗例如肌强直等病症的方法,包括向患者施用有效量的此类组合物,每日一次,持续一段时间,例如至少1个月,或3、6、9、12、18、24、30或36个月,或更长时间,其中,该方法不包括每日向患者施用组合物超过一次。在一些方面,这些方法和组合物与比较产品(例如本文和背景中引用的EMA, 2018年文件中进一步描述的名为Namuscla的市售产品)相比,即使没有检测到更加有效或显著更加有效,也至少具有大致相当的效果。此类组合物与Namuscla的区别在于在整个治疗期间仅每日施用一次即有效。在一些方面,每日施用一次本发明的组合物有效的患者人数显著大于每日施用一次Namuscla可治疗的患者人数。

[0056] 在一些方面,前面段落描述的组合物各个剂量包含约100mg至约600mg的盐酸美西律,例如约200mg至约600mg的盐酸美西律(例如~225-600mg、~250-600mg、~275-600mg、~300-600mg、~350-600mg、~400-600mg或~450-600mg,例如~100-550mg、~100-500mg、~100-450mg、~100-400mg、~100-300mg、~100-250mg。在一些方面,组合物各个剂量包含至少~200mg、250mg或~300mg至不超过~600mg、550mg、500mg、450mg、400mg或~350mg。

[0057] 在一些方面,本发明提供本节任一前面段落的组合物,其中,该组合物的特征还在于可以表现出约5小时至约8小时的中位 T_{max} (例如,约5.5-7.5小时,例如约6-7、约5.75-

6.75、约5.75-6.25或约6小时)；约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ (例如，约10.5-13小时、约11-12.5小时、约10.5-12.5小时、约11-12小时、约10.5-12小时、约11小时、约12小时、约11-13小时或约11-13.5小时)；或者同时具有这些特征。

[0058] 本发明还提供本节任何前面段落的组合物，其中，该组合物的特征还在于在单剂量施用后表现出以下药代动力学概况特征中的至少一种：(a) 约700-1250ng/mL的平均 C_{max} ；约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄；约22000-24250ng*hr/mL的平均AUC_{0-t}；约22500-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞}。

[0059] 在进一步的方面，本发明提供包含有效量的美西律或其药学上可接受的盐和有效量的释放阻滞剂/缓释剂的药物组合物，其中，该组合物在单剂量施用后还 (结合本节或公开的任何其他方面) 或替代地 (对任何这些方面) 表现出至少一种、例如至少两种、例如3种以上 (例如，1-5、2-5、2-4、2-3、1-4、1-3、3、4、5或全部) 的以下药代动力学概况特征：

[0060] (a) 约5小时至约8小时的中位 T_{max} ；

[0061] (b) 约700-1250ng/mL的平均 C_{max} ；

[0062] (c) 约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄；

[0063] (d) 约22000-24250ng*hr/mL的平均AUC_{0-t}；

[0064] (e) 约22500-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞}；以及

[0065] (f) 约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ 。

[0066] 在一些方面，本发明的组合物，例如本节任何前面部分描述的组合物，在进食条件下的平均 C_{max} 、平均AUC或两者相对于空腹条件增加。

[0067] 在一些方面，本发明的组合物表现出一种、两种、三种以上的任何此类药代动力学概况特征，其中，适用的药代动力学概况特征与167mg的Namuscla的TID施用获得的相应特征显著或可检测地不同。

[0068] 在一些方面，本发明的组合物，例如本节任何前面段落描述的组合物，在合适的溶解介质 (例如本文例举的或本领域已知的介质) 中表现出溶解特性，其中，组合物中约10%至40%的麦西律在4小时内释放，约30%至70%的麦西律在约12小时内释放，组合物中超过约60%、70%或超过约80%的麦西律在24小时内释放。

[0069] 在一些方面，本发明提供美西律或其药学上可接受的盐的每日一次口服施用的美西律控释液体混悬剂，其能够使治疗效果或疗效较早开始并持续约24小时的延长时间，同时保持例如用于治疗肌强直的药物生物利用度 (例如，至少约70%的生物利用度，至少约80%的生物利用度，例如~60-95%、~65-90%、65-85%、70-90%、~75-90%、70-85%或75-85%的生物利用度)

[0070] 在一些实施方式中，本发明公开了一种包含美西律或其药学上可接受的盐的每日一次的口服控释药物组合物，其中，与每日施用3次的市售 **Namuscla®** 167mg速释胶囊相比，基于空腹和进食条件下人类受试者的血浆浓度曲线下面积 (AUC)，该药物组合物表现出至少约80%的相对生物利用度。

[0071] 在一些实施方式中，本发明公开了一种包含美西律或其药学上可接受的盐的每日一次的口服控释药物组合物，其中，该药物组合物在标准进食条件下表现出的 C_{max} 、AUC比标准空腹条件下增加。

[0072] 在一些实施方式中，本发明公开了根据本节描述的任何一项或多项前述方面的每

日一次的口服控释药物组合物,其包含约150mg至约600mg的美西律或其药学上可接受的盐(例如,约150-550、150-500、150-450、150-400、150-350、200-550、200-500、200-450、200-400、250-600、250-550、250-500、250-450、250-400、300-500、300-450或300-400mg的美西律或其药学上可接受的盐)。

[0073] 本公开提供用于实现具有此类特性的制剂/组合物的多种不同方式。一个示例性方面涉及一种每日一次的口服控释药物组合物,该组合物包含美西律或其药学上可接受的盐、药学上可接受的离子交换树脂和药学上可接受的载体,该组合物表现出本节前面段落中描述的一种或多种特性。

[0074] 本发明的另一方面涉及一种每日一次的口服控释药物组合物,该组合物包含美西律或其药学上可接受的盐、药学上可接受的离子交换树脂和药学上可接受的载体,其中,所述组合物还包含至少一种缓释剂。

[0075] 本发明的另一方面涉及一种每日一次的口服控释药物组合物,该组合物含有其上吸附有美西律或其药学上可接受的盐的离子交换树脂,从而提供美西律离子交换树脂复合物,其中,该复合物还用至少一种缓释剂包衣以加强对于美西律从美西律离子交换树脂复合物中的释放的控制。

[0076] 本发明的另一方面涉及一种制备美西律或其药学上可接受的盐的每日一次的口服控释药物组合物的方法,其中,所述方法包括:制备复合物,所述复合物包含美西律或其药学上可接受的盐和药学上可接受的离子交换树脂以及一种或多种药学上可接受的赋形剂;(ii)在合适的溶剂中溶解和/或分散缓释剂和一种或多种药学上可接受的包衣添加剂以制备包衣组合物;以及(iii)将包衣组合物涂覆到美西律和离子交换树脂的复合物上以获得美西律或其药用盐的每日一次的控释组合物。

[0077] 本发明的另一方面涉及一种每日一次的口服控释药物组合物,该组合物包含粉末或颗粒形式的美西律或其药学上可接受的盐,其可以与混悬剂基质混合以形成口服施用的控释水性混悬剂。

[0078] 本发明的另一方面涉及一种制备美西律或其药学上可接受的盐的每日一次的口服控释液体混悬剂组合物的方法,其中,所述方法包括(i)将美西律或其药学上可接受的盐装载到药学上可接受的离子交换树脂上以获得美西律离子交换树脂复合物;(ii)用合适的缓释剂包衣美西律离子交换树脂复合物;优选亲水性和/或疏水性缓释聚合物,以及(iii)将包衣复合物悬浮于混悬剂基质中获得美西律的控释液体混悬剂。

[0079] 本发明的另一方面涉及一种制备用于美西律或其药学上可接受的盐的液体混悬剂的每日一次的控释干粉的工序,该方法涉及以下步骤,其包括:(i)将美西律或其药学上可接受的盐装载到药学上可接受的离子交换树脂上以获得美西律离子交换树脂复合物;(ii)用合适的缓释剂包衣美西律离子交换树脂复合物;优选亲水性和/或疏水性缓释聚合物,以及(iii)将包衣复合物悬浮于混悬剂基质中获得控释组合物的干粉,该干粉用于使用适量的水重新悬浮以获得美西律的控释液体混悬剂。

[0080] 本发明的另一方面涉及一种制备用于美西律或其药学上可接受的盐的液体混悬剂的每日一次的控释干粉的方法,该方法涉及以下步骤,其包括:(i)将美西律或其药用盐装载到药学上可接受的离子交换树脂上以获得美西律离子交换树脂复合物;(ii)用合适的缓释剂包衣美西律离子交换树脂复合物;所述缓释剂优选羟丙基甲基纤维素和乙基纤维素

的组合,以及(iii)将包衣复合物悬浮于混悬剂基质中以获得控释组合物的干粉,该干粉用于使用适量的水重新悬浮以获得美西律的控释液体混悬剂。

[0081] 本发明的另一方面涉及一种制备用于美西律或其药学上可接受的盐的液体混悬剂的每日一次的控释干粉的方法,该方法涉及以下步骤,其包括:(i)将美西律或其药用盐装载到药学上可接受的离子交换树脂上以形成树脂复合物;(ii)用合适的缓释剂包衣美西律离子交换树脂复合物;所述缓释剂优选亲水性和/或疏水性缓释聚合物,以及(iii)将包衣复合物悬浮于混悬剂基质中,其中,该混悬剂基质包括一种或多种助悬剂、一种或多种助流剂、一种或多种增粘剂、一种或多种稀释剂、一种或多种甜味剂、一种或多种调味剂和一种或多种防腐剂。

[0082] 本发明的另一方面涉及一种每日一次的口服控释药物组合物,该组合物包含美西律或其药学上可接受的盐、药学上可接受的离子交换树脂和一种或多种药学上可接受的赋形剂,其中,药学上可接受的赋形剂选自以下组成的组:一种或多种亲水性和/或疏水性缓释聚合物、一种或多种增塑剂、一种或多种载剂、一种或多种助悬剂、一种或多种助流剂、一种或多种增粘剂、一种或多种稀释剂、一种或多种甜味剂、一种或多种调味剂和一种或多种防腐剂。

[0083] 本发明的另一方面涉及一种包含美西律或其药学上可接受的盐、药学上可接受的离子交换树脂和药学上可接受的载体的每日一次的口服控释药物组合物,其中,美西律与离子交换树脂的比例为约1:0.25至约1:10。

[0084] 本发明的另一方面涉及一种包含美西律或其药学上可接受的盐、药学上可接受的离子交换树脂和药学上可接受的缓释聚合物的每日一次的口服控释的液体药物组合物,其中,在流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置中,在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 温度下,分别在0.1N HCl介质中、在pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中以及在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中,在体外约8小时至约24小时释放至少约30%至约85%的美西律。

[0085] 本发明的组合物和方法等的其他实施方式将从以下描述和实施例变得显而易见。从上文和下文的描述中可以理解,本文描述的每个特征以及两个以上的这样的特征的每个组合都包含在本公开的范围,条件是包含在此类组合中的特征不是相互矛盾的。此外,任何特征或特征组合都可以明确地被排除在本发明的任何实施方式之外。将在以下描述中阐述本发明的其他方面和优势,特别是当结合所附实施例考虑时。

附图说明

[0086] 此处提供的附图/图以及下文提供的图的任何相关以下简要说明,旨在举例说明本发明的某些方面和原理,而不限其范围。

[0087] 图1是如实施例描述的参照产品和两种测试产品(测试产品1和测试产品2)(本发明的各示例性组合物)的美西律血浆浓度(ng/mL)与施用后时间(小时)的线性平均图。

[0088] 图2是使用如实施例描述的本发明的示例性组合物在食物效应研究中测量的美西律血浆浓度(ng/mL)与时间(小时)的线性平均图。

[0089] 本发明的示例性方面

[0090] 以下是本发明示例性方面的非限制性列表,其以概要的形式说明了本发明的实施方式,以帮助读者快速理解本发明的总体范围。与专利权利要求类似,本节段落中描述的列

出的方面可能引用(依赖/源于)一个或多个其他段落。读者将会理解,这种引用意味着这些引用方面的特征/特性或步骤被并入到引用方面中/与引用方面相结合。例如,如果段落中的某个方面(例如,段落末尾用文字表示为方面2的段落)通过一个或多个方面编号(例如,方面1或“方面1至3中的任一”)引用了另一个方面,那么除了引用的方面之外,它还将被理解为包括这些被引用方面(方面1)的元素、步骤或特征(例如,如果方面2引用了方面1,它提供对于组合物、方法、体系、设备等的描述,包含方面1和方面2的特征)。

[0091] 有时会利用描述本发明的具体示例性的实施方式的方面的列表来帮助读者理解本发明。此类方面可以在其中单独地或作为方面组引用其他示例性方面(例如,当此类方面以编号列表的形式提供时,通过引用编号方面的列表内的范围)。对各方面的范围的引用应根据此类方面提供的呈现方式解释为单独引用所有此类方面,将每个方面作为本发明的独特实施方式,以及彼此组合作为本发明的独特实施方式,除非这种引用范围内的此类方面是矛盾的或不合理的。如果相互矛盾,则应排除对矛盾方面的引用。

[0092] 此处提供第一组示例性方面

[0093] 在一些方面,本发明提供配制用于口服施用的药物组合物,其包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和有效量的缓释剂,其中,缓释剂使得美西律或其药学上可接受的盐在向人类患者施用后以一定的速率从组合物中释放,使得每日施用的组合物的单次施用在至少约三个月的治疗期内有效治疗统计上显著数量的肌强直患者的肌强直(方面A)。

[0094] 在一些方面,本发明提供方面A的组合物,其中,该组合物包含约100mg至约600mg盐酸美西律(方面B)。

[0095] 在一些方面,本发明提供方面A或方面B的任一项或两项的组合物,其中,该组合物包含约200mg至约600mg的盐酸美西律(方面C)。

[0096] 在一些方面,本发明提供方面A至C中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约5至约8小时的中位 T_{max} ,该组合物表现出约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$,或表现出两者(方面D)。

[0097] 在一些方面,本发明提供方面A至D中任一项或多项的组合物,其中,该组合物在单剂量施用后还表现出以下药代动力学概况特征的至少一种:约700-1250ng/mL的平均 C_{max} ;约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄;约22000-24250ng*hr/mL的平均AUC_{0-t};约22500-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞}(方面E)。

[0098] 在一些方面,本发明提供方面A至E中任一项或多项的组合物,其中,该组合物在单剂量施用后还表现出以下药代动力学概况特征的至少两种:约5小时至约8小时的中位 T_{max} ;约700-1250ng/mL的平均 C_{max} ;约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄;约22000-24250ng*hr/mL的平均AUC_{0-t};约22500-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞};以及约10小时至13.5小时的平均 $t_{1/2}$ (方面F)。

[0099] 在一些方面,本发明提供方面A至F中任一项或多项的组合物,其中,药物组合物在进食条件下的平均 C_{max} 、平均AUC或两者比空腹条件下增加(方面G)。

[0100] 在一些方面,本发明提供方面A至G中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出特征在于以下的体外溶解特性:

[0101] (a) 当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在0.1N HCl介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃

珠的USP IV型装置测量时, (1) 0-2小时后, 从组合物中释放约0重量%至约30重量%的美西律, 0-4小时后, 从组合物中释放约10重量%至约40重量%的美西律, (2) 4-12小时后, 从组合物中释放约30重量%至约70重量%的美西律, (3) 从6-14小时, 从组合物中释放超过约60重量%的美西律, 以及(4) 约24小时内, 从组合物中释放超过约80重量%的美西律;

[0102] (b) 当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中, 使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时, (1) 0-2小时后, 从组合物中释放约0重量%至约25重量%的美西律, (2) 0-4小时后, 从组合物中释放约10重量%至约40重量%的美西律, (3) 4-12小时后, 在约24小时内从组合物中释放约30重量%至约100重量%的美西律;

[0103] (c) 当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中, 使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时, (1) 0-2小时后, 从组合物中释放约0重量%至约35重量%的美西律, (2) 0-4小时后, 从组合物中释放约10重量%至约50重量%的美西律, (3) 4-12小时后, 从组合物中释放约30重量%至约100重量%的美西律;

[0104] (d) 当在 $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下, 在以75rpm旋转的美国药典 (USP) II型溶解装置中测量时, 组合物(1) 在500mL 0.1N HCl中在最初1小时内中释放不超过50重量%的美西律, 以及(2) 然后在700mL pH 4.5乙酸盐缓冲液更换介质中, 所述组合物在2小时内释放不低于65重量%的美西律, 以及(3) 再然后在900mL pH 6.8磷酸盐缓冲液更换介质中, 所述组合物在4小时内释放不低于85重量%的美西律; 或

[0105] (e) (a) - (d) 中任一项或全部的组合 (方面H)。

[0106] 在一些方面, 本发明提供方面A至H中任一项或多项的组合物, 其中, 在单次口服施用该组合物时, (1) 大多数人类患者中在施用后约5小时至约8小时之间出现 $T_{\max}$, 以及(2) 大多数人类患者中在该组合物施用16小时后, 美西律的血浆浓度在 $C_{\max}$ 的至少约33%内 (方面I)。

[0107] 在一些方面, 本发明提供方面A至I中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数人类患者的血浆浓度在至少约4小时的时间段内保持在 $C_{\max}$ 的约20%内 (方面J)。

[0108] 在一些方面, 本发明提供方面A至J中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该化合物单次口服施用的大多数人类患者的血浆浓度在施用后3小时和/或施用后4小时的情况下, 美西律的血浆浓度为在施用后18小时和/或施用后20小时的美西律血浆浓度的约25%以内 (方面K)。

[0109] 在一些方面, 本发明提供配制用于口服施用的药物组合物, 其包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和有效量的缓释剂, 其中, 所述组合物在单剂量施用后表现出以下药代动力学概况特征的至少一种: 约5小时至约8小时的中位 $T_{\max}$; 约700-1250ng/mL的平均 $C_{\max}$; 约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄; 约22000-24250ng*hr/mL的平均AUC_{0-t}; 约22500-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞}; 以及(f) 约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ (L方面)。

[0110] 在一些方面, 本发明提供方面L的组合物, 其中, 该组合物表现出约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$, 约5小时至约8小时的中位 $T_{\max}$, 或表现出两者 (方面M)。

[0111] 在一些方面, 本发明提供方面L或方面M中任一项或两项的组合物, 其中, 该药物组合物在进食条件下的平均 $C_{\max}$ 、平均AUC或两者比空腹条件下增加 (方面N)。

[0112] 在一些方面,本发明提供方面A至N中任一项的组合物用于制备治疗肌强直的药物的用途(方面O)。

[0113] 在一些方面,本发明提供治疗有需要的患者的肌强直的方法,该方法包括向肌强直患者与食物一起施用方面A至O中任一项的组合物,每天一次,治疗期至少3个月,其中,该方法治疗了统计上显著数量的肌强直患者中的肌强直(方面P)。

[0114] 在一些方面,本发明提供用于口服施用的药物组合物,其包含(a)治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和(b)药学上可接受的离子交换树脂和至少一种或多种药学上可接受的赋形剂(方面Q)。

[0115] 在一些方面,本发明提供方面Q的组合物,其中,该组合物中美西律或其药学上可接受的盐与药学上可接受的离子交换树脂的比例为约1:0.5至约1:5(方面R)。

[0116] 在一些方面,本发明提供方面Q或方面R中任一项或两项的组合物,其中,美西律或其药学上可接受的盐和离子交换树脂形成药学上可接受的美西律树脂复合物,其中,基于重量比,离子交换树脂占美西律-树脂复合物的约30%至约85%(方面S)。

[0117] 在一些方面,本发明提供方面Q至S中任一项或多项的药物组合物,其中,该组合物还包含(c)选自亲水性缓释聚合物、疏水性缓释聚合物或两者的合适的缓释剂(方面T)。

[0118] 在一些方面,本发明提供方面Q至T中任一项或多项的组合物,其中,该组合物还包含选自淀粉或二糖或两者的混悬剂基质(方面U)。

[0119] 在一些方面,本发明提供方面Q至U中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含约100mg至约600mg的盐酸美西律(方面V)。

[0120] 在一些方面,本发明提供方面Q至V中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出特征在于以下的体外溶解特性:

[0121] (a) 当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在0.1N HCl介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,(1)0-2小时后,从组合物中释放约0重量%至约30重量%的美西律,0-4小时后,从组合物中释放约10重量%至约40重量%的美西律,(2)4-12小时后,从组合物中释放约30重量%至约70重量%的美西律,(3)从6-14小时,从组合物中释放超过约60重量%的美西律,以及(4)约24小时内,从组合物中释放超过约80重量%的美西律;

[0122] (b) 当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,(1)0-2小时后,从组合物中释放约0重量%至约25重量%的美西律,(2)0-4小时后,从组合物中释放约10重量%至约40重量%的美西律,(3)4-12小时后,在约24小时内从组合物中释放约30重量%至约100重量%的美西律;

[0123] (c) 当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,(1)0-2小时后,从组合物中释放约0重量%至约35重量%的美西律,(2)0-4小时后,从组合物中释放约10重量%至约50重量%的美西律,(3)4-12小时后,从组合物中释放约30重量%至约100重量%的美西律;

[0124] (d) 当在温度为 $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在以75rpm旋转的美国药典(USP) II型溶解装置中测量时,组合物(1)在500mL 0.1N HCl中在最初1小时内中释放不超过50重量%的美西律,以及(2)然后在700mL pH 4.5乙酸盐缓冲液更换介质中,所述组合物在2小时内释放不低于65重量%的美西律,以及(3)再然后在900mL pH 6.8磷酸盐缓冲液更换介质中,组合物在4小时内释放不低于85重量%的美西律;或

[0125] (e) (a) - (d) 中任一项或全部的组合(方面W)。

[0126] 在一些方面,本发明提供方面Q至W任一项或多项的组合物,其中,在单次口服施用该组合物时,(1)大多数人类患者中在施用后约5小时至约8小时之间出现 T_{max} ,以及(2)大多数人类患者中在施用该组合物18小时后,美西律的血浆浓度为 C_{max} 的至少约33%(方面X)。

[0127] 在一些方面,本发明提供方面Q至X中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数人类患者的血浆浓度在至少约4小时的时间段内保持在 C_{max} 的约20%内(方面Y)。

[0128] 在一些方面,本发明提供方面Q至Y中任一项或多项的组合物,其中,接受该化合物单次口服施用的大多数人类患者的血浆浓度在施用后3小时和/或施用后4小时下,美西律的血浆浓度为在施用后18小时和/或施用后20小时的美西律血浆浓度的约25%以内(方面Z)。

[0129] 在一些方面,本发明提供方面Q至Z中任一项或多项的组合物,其中,该组合物在单剂量施用后还表现出以下药代动力学概况特征的至少一种:约5小时至约8小时的中位 T_{max} ;约700-1250ng/mL的平均 C_{max} ;约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄;约22000-24250ng*hr/mL的平均AUC_{0-t};约22500-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞};以及约10小时至13.5小时的平均 $t_{1/2}$ (方面AA)。

[0130] 在一些方面,本发明提供方面Q或方面AA中任一项或多项的组合物,其中,该药物组合物在进食条件下的平均 C_{max} 、平均AUC或两者比空腹条件下增加(方面AB)。

[0131] 在一些方面,本发明提供方面Q至AB中任一项的组合物用于制备治疗肌强直的药物用途(方面AC)。

[0132] 在一些方面,本发明提供一种治疗有需要的患者的肌强直的方法,该方法包括将有效量的权利要求Q至AC中任一项的组合物与食物一起施用至肌强直患者,每天一次或两次,施用次数适合治疗患者的肌强直的一种或多种病症或症状(方面AD)。

[0133] 此处提供第二组示例性方面:

[0134] 在一些方面,本发明提供一种药物组合物,其包含(a)治疗有效量的美西律的药学上可接受的盐和(b)药学上可接受的离子交换树脂,其中,美西律的药学上可接受的盐和离子交换树脂形成药学上可接受的药物-树脂复合物(方面1)。

[0135] 在一些方面,本发明提供方面1的药物组合物,其中,该组合物还包含(c)有效量的合适的缓释剂,该缓释剂包括有效量的亲水性缓释聚合物、疏水性缓释聚合物或两者,其中,该缓释剂包衣至少一些药物-树脂复合物以形成包衣复合物颗粒,并可检测地延迟美西律从包衣复合物颗粒中的释放(方面2)。

[0136] 在一些方面,本发明提供方面1至2中任一项或两项的组合物,其中,该组合物还包含悬浮包衣复合物颗粒以形成美西律的控释液体混悬剂的混悬剂基质(方面3)。

[0137] 在一些方面,本发明提供方面1至3中任一项或多项的组合物,其中,该组合物中美西律的药学上可接受的盐与药学上可接受的阳离子交换树脂的比例为约1:0.5至约1:5(方面4)。

[0138] 在一些方面,本发明提供方面1至4中任一项或多项的组合物,其中,该阳离子交换树脂至少主要由pKa为约至1.5以下的材料组成(方面5)。

[0139] 在一些方面,本发明提供方面1至5中任一项或多项的组合物,其中,至少大致所有阳离子交换树脂都包含磺酸根基团(方面6)。

[0140] 在一些方面,本发明提供方面1至6中任一项或多项的组合物,其中,至少大致所有阳离子交换树脂都包含聚苯乙烯组分(方面7)。

[0141] 在一些方面,本发明提供方面1至7中任一项或多项的组合物,其中,基于重量比,阳离子交换树脂占该药物-树脂复合物的约30%至约85%(方面8)。

[0142] 在一些方面,本发明提供方面1至8中任一项或多项的组合物,其中,至少大致所有阳离子交换树脂都由聚苯乙烯磺酸钠组成(方面9)。

[0143] 在一些方面,本发明提供方面1至9中任一项或多项的组合物,其中,基于重量比,美西律盐占药物-树脂复合物的约15%至约70%(方面10)。

[0144] 在一些方面,本发明提供方面1至10中任一项或多项的组合物,其中,该缓释剂包含至少两种不同的包衣,至少一种包衣至少大致由不同于缓释剂的至少另一种其它包衣的聚合物组合物组成(方面11)。

[0145] 在一些方面,本发明提供方面1至11中任一项或多项的组合物,其中,该缓释剂包含至少主要由亲水性聚合物组成的第一包衣(方面12)。

[0146] 在一些方面,本发明提供方面1至12中任一项或多项的组合物,其中,该缓释剂包含至少主要由疏水性聚合物组成的第二包衣(方面13)。

[0147] 在一些方面,本发明提供方面1至13中任一项或多项的组合物,其中,(a) 缓释剂包含至少主要由亲水性聚合物组成的第一包衣,以及(b) 缓释剂包含至少主要由疏水性聚合物组成的第二包衣(方面14)。

[0148] 在一些方面,本发明提供方面1至14中任一项或多项的组合物,其中,第二包衣包括疏水性聚合物和亲水性聚合物的混合物(方面15)。

[0149] 在一些方面,本发明提供方面1至15中任一项或多项的组合物,其中,该亲水性聚合物至少主要由亲水性纤维素聚合物组成(方面16)。

[0150] 在一些方面,本发明提供方面1至16中任一项或多项的组合物,其中,该亲水性纤维素聚合物至少主要由羟丙基甲基纤维素(HPMC)组成(方面17)。

[0151] 在一些方面,本发明提供方面1至17中任一项或多项的组合物,其中,该疏水性聚合物至少主要由疏水性纤维素聚合物组成(方面18)。

[0152] 在一些方面,本发明提供方面1至18中任一项或多项的组合物,其中,该疏水性聚合物至少主要由乙基纤维素组成(方面19)。

[0153] 在一些方面,本发明提供方面1至19中任一项或多项的组合物,其中,该混合物包含主要含有乙基纤维素且还含有HPMC的混合物(方面20)。

[0154] 在一些方面,本发明提供方面1至20中任一项或多项的组合物,其中,乙基纤维素与HPMC的比例为约3:1至约8:1,例如4:1至6:1,例如约5:1(方面21)。

[0155] 在一些方面,本发明提供方面1至21中任一项或多项的组合物,其中,基于重量比,该药物-树脂复合物占该组合物的约30至50%(方面22)。

[0156] 在一些方面,本发明提供方面1至22中任一项或多项的组合物,其中,混悬剂基质包含基于w/w占组合物约5%至15%的淀粉(方面23)。

[0157] 在一些方面,本发明提供方面1至23中任一项或多项的组合物,其中,混悬剂基质

包含基于w/w占组合物约7.5%至15%的淀粉(方面24)。

[0158] 在一些方面,本发明提供方面1至24中任一项或多项的组合物,其中,二糖包含蔗糖和三氯蔗糖的混合物(方面25)。

[0159] 在一些方面,本发明提供方面1至25中任一项或多项的组合物,其中,该混悬剂基质包含基于w/w占组合物至少约3%的增稠剂,例如约2.5%至7.5%,例如约5%(方面26)。

[0160] 在一些方面,本发明提供方面1至26中任一项或多项的组合物,其中,该增稠剂至少主要由羟丙基纤维素(HPC)组成(方面27)。

[0161] 在一些方面,本发明提供方面1至27中任一项或多项的组合物,其中,该组合物适合于口服施用(方面28)。

[0162] 在一些方面,本发明提供方面1至28中任一项或多项的组合物,其中,该组合物是胶囊的形式(方面29)。

[0163] 在一些方面,本发明提供方面1至29中任一项或多项的组合物,其中,该组合物是片剂的形式(方面30)。

[0164] 在一些方面,本发明提供方面1至30中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含浓度为约50至约100mg/mL的药物-树脂复合物(方面31)。

[0165] 在一些方面,本发明提供方面1至31中任一项或多项的组合物,其中,该组合物为用于对患者单次施用的单位剂型(方面32)。

[0166] 在一些方面,本发明提供方面1至32中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含预期作为对于肌强直的每日一次治疗有效的量(方面33)。

[0167] 在一些方面,本发明提供方面1至33中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含约100mg至约600mg的盐酸美西律(方面34)。

[0168] 在一些方面,本发明提供方面1至34中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含约100mg至约400mg的盐酸美西律(方面35)。

[0169] 在一些方面,本发明提供方面1至35中任一项或多项的组合物,其中,该药物组合物表现出以下体外溶解特性,使得当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在0.1N HCl介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放约0重量%至约30重量%的美西律,0-4小时后,释放约10重量%至约40重量%的美西律,4-12小时后,释放约30重量%至约70重量%的美西律,从6-14小时,释放超过约60重量%的美西律,以及在至多24小时内,释放超过约80重量%的美西律(方面36)。

[0170] 在一些方面,本发明提供方面1至36中任一项或多项的组合物,其中,该药物组合物表现出以下体外溶解特性,当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放约0重量%至约25重量%的美西律,0-4小时后,释放约10重量%至约40重量%的美西律,4-12小时后,释放约30重量%至约65重量%或超过65重量%的美西律(方面37)。

[0171] 在一些方面,本发明提供方面1至37中任一项或多项的组合物,其中,该药物组合物表现出以下体外溶解特性,当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放约0重量%至约35重量%的美西律,0-4小时后,释放约10重量%至约50重量%的美西律,4-12小时后,释放约30重量%至约75重量%或超过75重量%的美西律(方面38)。

[0172] 在一些方面,本发明提供方面1至38中任一项或多项的组合物,其中,当在温度为 $37^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在以75rpm旋转的美国药典(USP) II型溶解装置中测量时,药物组合物在500mL 0.1N HCl中在最初1小时内释放不超过50重量%的美西律,然后在700mL pH 4.5乙酸盐缓冲液更换介质中,所述组合物在2小时内释放不低于65重量%的美西律,再然后在900mL pH 6.8磷酸盐缓冲液更换介质中,所述组合物在4小时内释放不低于85重量%的美西律(方面39)。

[0173] 在一些方面,本发明提供方面1至39中任一项或多项的组合物,其中,在单次口服施用该组合物时,(1)大多数人类患者中在施用后约5小时至约8小时之间出现 $T_{\max}$,以及(2)大多数人类在施用该组合物18小时后,美西律的血浆浓度为 $C_{\max}$ 的至少约33%,例如 $C_{\max}$ 的至少约40%(方面40)。

[0174] 在一些方面,本发明提供方面1至40中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约20%内(方面41)。

[0175] 在一些方面,本发明提供方面1至41中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约15%内(方面42)。

[0176] 在一些方面,本发明提供方面1至42中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约10%内(方面43)。

[0177] 在一些方面,本发明提供方面1至43中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约20%内(方面44)。

[0178] 在一些方面,本发明提供方面1至44中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约15%内(方面45)。

[0179] 在一些方面,本发明提供方面1至45中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在约 $C_{\max}$ 的10%内(方面46)。

[0180] 在一些方面,本发明提供方面1至46中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约6小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约20%内(方面47)。

[0181] 在一些方面,本发明提供方面1至47中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约6小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约15%内(方面48)。

[0182] 在一些方面,本发明提供方面1至48中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约6小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约10%内(方面49)。

[0183] 在一些方面,本发明提供方面1至49中任一项或多项的组合物,其中,接受该化合物单次口服施用的大多数人类患者的血浆浓度在施用后3小时和/或施用后4小时时,美西

律的血浆浓度为在施用后18小时和/或施用后20小时的美西律血浆浓度的约25%内(方面50)。

[0184] 在一些方面,本发明提供方面1至50中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出以下药代动力学概况特征中的至少一种:

[0185] (g) 约5小时至约8小时的中位单剂量 T_{max} ;

[0186] (h) 约700-1250ng/mL,例如约700-1200或725-1200ng/mL,例如763.2237ng/mL至约1162.5969ng/mL的平均单剂量 C_{max} ;

[0187] (i) 约12500ng*hr/mL,例如12750ng*hr/mL(例如,12826.7066ng*hr/mL)至约16000ng*hr/mL,例如16250ng*hr/mL(例如,16323.9271ng*hr/mL)的平均单剂量 AUC_{0-24} ;

[0188] (j) 约21000-25000ng*hr/mL,例如约22000-24000ng*hr/mL(例如,约22301.7312ng*hr/mL至约23909.8110ng*hr/mL)的平均单剂量 AUC_{0-t} ;

[0189] (k) 约22500-26000ng*hr/mL,例如约23000-25000ng*hr/mL(例如,约23345.7516ng*hr/mL至约25363.6969ng*hr/mL)的平均单剂量 $AUC_{0-\infty}$;以及

[0190] (l) 约10小时至约13.5小时的平均单剂量 $t_{1/2}$ (方面51)。

[0191] 在一些方面,本发明提供方面1至51中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约10小时至约13.5小时的平均单剂量 $t_{1/2}$ (方面52)。

[0192] 在一些方面,本发明提供方面1至52中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约5小时至约8小时的中位单剂量 T_{max} (方面53)。

[0193] 在一些方面,本发明提供方面1至53中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约6小时以上的中位单剂量 T_{max} (方面54)。

[0194] 在一些方面,本发明提供方面1至54中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约700ng/mL以上,例如约750ng/mL以上,例如约763.2237ng/mL以上的平均单剂量 C_{max} (方面55)。

[0195] 在一些方面,本发明提供方面1至55中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约12000-13500ng*hr/mL,例如约12500-13000ng*hr/mL,例如约12826.7066ng*hr/mL的平均单剂量 AUC_{0-24} (方面56)。

[0196] 在一些方面,本发明提供方面1至56中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约21500-24000ng*hr/mL,例如约22000-23000ng*hr/mL,例如约22301.7312ng*hr/mL的平均单剂量 AUC_{0-t} (方面57)。

[0197] 在一些方面,本发明提供方面1至57中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约22500-24000ng*hr/mL,例如约23000-23500ng*hr/mL,例如约23345.7516ng*hr/mL的平均单剂量 $AUC_{0-\infty}$ (方面58)。

[0198] 在一些方面,本发明提供方面1至58中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出约12小时以上的平均单剂量 $t_{1/2}$ (方面59)。

[0199] 在一些方面,本发明提供方面1至59中任一项或多项的组合物,其中,该药物组合物在进食条件下的平均 C_{max} 、平均AUC或两者比空腹条件下增加(方面60)。

[0200] 在一些方面,本发明提供方面1至60中任一项或多项的组合物,其中,该组合物的平均进食/空腹 $AUC_{0-\infty}$ 的比例为约1.13以上(方面61)。

[0201] 在一些方面,本发明提供方面1至61中任一项或多项的组合物,其中,该组合物的

平均进食/空腹 C_{max} 的比例为约1.25以上(方面62)。

[0202] 在一些方面,本发明提供包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和缓释剂的药物组合物,其中,该药物组合物表现出以下体外溶解特性,当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在0.1N HCl介质中,使用流速为8ml/分钟的USP IV型装置以及6gm玻璃珠中测量时,0-2小时后,释放约0重量%至约30重量%的美西律,0-4小时后,释放约10重量%至约40重量%的美西律,4-12小时后,释放约30重量%至约70重量%的美西律,从6-14小时,释放超过约60重量%的美西律,以及在至多24小时内,释放超过约80重量%的美西律(方面63)。

[0203] 在一些方面,本发明提供包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和缓释剂的药物组合物,其中,该药物组合物表现出以下体外溶解特性,当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放约0重量%至约25重量%的美西律,0-4小时后,释放约10重量%至约40重量%的美西律,4-12小时后,释放约30重量%至约65重量%或超过65重量%的美西律(方面64)。

[0204] 在一些方面,本发明提供包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和缓释剂的药物组合物,其中,该药物组合物表现出以下体外溶解特性,当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放约0重量%至约35重量%的美西律,0-4小时后,释放约10重量%至约50重量%的美西律,4-12小时后,释放约30重量%至约75重量%或超过75重量%的美西律(方面65)。

[0205] 在一些方面,本发明提供包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和缓释剂的药物组合物,其中,当在温度为 $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在以75rpm旋转的美国药典(USP) II型溶解装置中测量时,药物组合物在500mL 0.1N HCl中在最初1小时内中释放不超过50重量%的美西律,然后在700mL pH 4.5乙酸盐缓冲液更换介质中,所述组合物在2小时内释放不低于65重量%的美西律,再然后在900mL pH 6.8磷酸盐缓冲液更换介质中,所述组合物在4小时内释放不低于85重量%的美西律(方面66)。

[0206] 在一些方面,本发明提供方面1至66中任一项或多项的组合物,其中,该缓释剂包含药学上可接受的离子交换树脂(方面67)。

[0207] 在一些方面,本发明提供方面1至68中任一项或多项的组合物,其中,该离子交换树脂是阳离子交换树脂(方面68)。

[0208] 在一些方面,本发明提供方面1至68中任一项或多项的组合物,其中,该阳离子交换树脂至少主要由pKa为约至-1.5以下的材料组成(方面69)。

[0209] 在一些方面,本发明提供方面1至69中任一项或多项的组合物,其中,至少大致所有阳离子交换树脂都包含磺酸根基团(方面70)。

[0210] 在一些方面,本发明提供方面1至70中任一项或多项的组合物,其中,至少大致所有阳离子交换树脂都包含聚苯乙烯组分(方面71)。

[0211] 在一些方面,本发明提供方面1至71中任一项或多项的组合物,其中,基于重量比,阳离子交换树脂占该药物-树脂复合物的约30%至约85%(方面72)。

[0212] 在一些方面,本发明提供方面1至72中任一项或多项的组合物,其中,至少大致所有阳离子交换树脂都由聚苯乙烯磺酸钠组成(方面73)。

[0213] 在一些方面,本发明提供方面1至73中任一项或多项的组合物,其中,该离子交换树脂的存在量使得美西律和离子交换树脂以约1:0.5至约1:5的比例存在(方面74)。

[0214] 在一些方面,本发明提供方面1至74中任一项或多项的组合物,其中,美西律作为美西律的药理学上可接受的盐存在(方面75)。

[0215] 在一些方面,本发明提供方面1至75中任一项或多项的组合物,其中,美西律的药理学上可接受的盐和离子交换树脂形成药理学上可接受的药物-树脂复合物(方面76)。

[0216] 在一些方面,本发明提供方面1至76中任一项或多项的组合物,其中,该缓释剂包括亲水性缓释聚合物、疏水性缓释聚合物或两者,其中亲水性聚合物、疏水性聚合物或两者与药物-树脂复合物形成包衣复合物颗粒,并可检测地延迟美西律从包衣复合物颗粒中的释放(方面77)。

[0217] 在一些方面,本发明提供方面1至77中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含一定量的赋形剂,该赋形剂有效地可检测地改变该组合物除组合物的药物活性之外的一种或多种特性(方面78)。

[0218] 在一些方面,本发明提供方面1至78中任一项或多项的组合物,其中,与赋形剂相关的特性包括制剂的味道、制剂的稳定性、制剂的粘度或其中任一种或全部的组合(方面79)。

[0219] 在一些方面,本发明提供方面1至79中任一项或两项的组合物,其中,该组合物还包含悬浮包衣复合物颗粒以形成美西律的控释液体混悬剂的混悬剂基质(方面80)。

[0220] 在一些方面,本发明提供方面1至80中任一项或多项的组合物,其中,基于重量比,美西律占组合物的药物-树脂复合物的约15%至约70%(方面81)。

[0221] 在一些方面,本发明提供方面1至81中任一项或多项的组合物,其中,该缓释剂包含至少两种不同的包衣,至少一种包衣至少大致由不同于缓释剂的至少一种其他包衣的聚合物组合物组成(方面82)。

[0222] 在一些方面,本发明提供方面1至82中任一项或多项的组合物,其中,该缓释剂包含至少主要由亲水性聚合物组成的第一包衣(方面83)。

[0223] 在一些方面,本发明提供方面1至83中任一项或多项的组合物,其中,该缓释剂包含至少主要由疏水性聚合物组成的第二包衣(方面84)。

[0224] 在一些方面,本发明提供方面1至84中任一项或多项的组合物,其中,(a)缓释剂包含至少主要由亲水性聚合物组成的第一包衣,以及(b)缓释剂包含至少主要由疏水性聚合物组成的第二包衣(方面85)。

[0225] 在一些方面,本发明提供方面1至85中任一项或多项的组合物,其中,第二包衣包括疏水性聚合物和亲水性聚合物的混合物(方面86)。

[0226] 在一些方面,本发明提供方面1至86中任一项或多项的组合物,其中,该亲水性聚合物至少主要由亲水性纤维素聚合物组成(方面87)。

[0227] 在一些方面,本发明提供方面1至87中任一项或多项的组合物,其中,该亲水性纤维素聚合物至少主要由羟丙基甲基纤维素(HPMC)组成(方面88)。

[0228] 在一些方面,本发明提供方面1至88中任一项或多项的组合物,其中,该亲水性聚合物至少主要由疏水性纤维素聚合物组成(方面89)。

[0229] 在一些方面,本发明提供方面1至89中任一项或多项的组合物,其中,该疏水性聚

合物至少主要由乙基纤维素组成(方面90)。

[0230] 在一些方面,本发明提供方面1至90中任一项或多项的组合物,其中,该第二包衣包含主要含有乙基纤维素且还含有HPMC的混合物(方面91)。

[0231] 在一些方面,本发明提供方面1至91中任一项或多项的组合物,其中,乙基纤维素与HPMC的比例为约3:1至约8:1,例如4:1至6:1,例如约5:1(方面92)。

[0232] 在一些方面,本发明提供方面1至92中任一项或多项的组合物,其中,基于重量比,该药物-树脂复合物占该组合物的约30至50%(方面93)。

[0233] 在一些方面,本发明提供方面1至93中任一项或多项的组合物,其中,混悬剂基质包含基于w/w占组合物约5%至15%的淀粉(方面94)。

[0234] 在一些方面,本发明提供方面1至93中任一项或多项的组合物,其中,混悬剂基质包含基于w/w占组合物约7.5%至15%的淀粉(方面95)。

[0235] 在一些方面,本发明提供方面1至95中任一项或多项的组合物,其中,二糖包含蔗糖和三氯蔗糖的混合物(方面96)。

[0236] 在一些方面,本发明提供方面1至96中任一项或多项的组合物,其中,该混悬剂基质包含基于w/w占组合物至少约3%的增稠剂,例如约2.5%至7.5%,例如约5%(方面97)。

[0237] 在一些方面,本发明提供方面1至97中任一项或多项的组合物,其中,该增稠剂至少主要由羟丙基纤维素(HPC)组成(方面98)。

[0238] 在一些方面,本发明提供方面1至98中任一项或多项的组合物,其中,该组合物适合于口服施用(方面99)。

[0239] 在一些方面,本发明提供方面1至99中任一项或多项的组合物,其中,该组合物是胶囊的形式(方面100)。

[0240] 在一些方面,本发明提供方面1至100中任一项或多项的组合物,其中,该组合物是片剂的形式(方面101)。

[0241] 在一些方面,本发明提供方面1至101中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含浓度为约50至约100mg/mL的药物-树脂复合物(方面102)。

[0242] 在一些方面,本发明提供方面1至102中任一项或多项的组合物,其中,该组合物为用于对患者单次施用的单位剂型(方面103)。

[0243] 在一些方面,本发明提供方面1至103中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含预期作为对于肌强直的每日一次治疗有效的量(方面104)。

[0244] 在一些方面,本发明提供方面1至104中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含约100mg至约600mg的盐酸美西律(方面105)。

[0245] 在一些方面,本发明提供方面1至105中任一项或多项的组合物,其中,该组合物包含约100mg至约400mg的盐酸美西律(方面106)。

[0246] 在一些方面,本发明提供方面1至106中任一项或多项的组合物,其中,该组合物是稳定的,如在标准US FDA加速稳定性测试条件下(40°C/75% RH),在至少2个月的时期内,例如至少3个月或至少6个月,或是在常规(长期)稳定性测试测试条件下,在至少12个月的时期内,例如至少18个月或24个月,组合物中起始/初始美西律小于10%(例如,小于5%、小于2%或小于1%)的损失所证实的(方面107)。

[0247] 在一些方面,本发明提供方面1至107中任一项或多项的组合物,其中,在对人类接

受者单次施用有效剂量的该组合物时, (1) 大多数人类患者中在施用后约5小时至约8小时之间出现 T_{max} , 以及 (2) 大多数人类患者在施用该组合物18小时后, 美西律的血浆浓度为至少约33%的 C_{max} , 例如至少约40%的 C_{max} (方面108)。

[0248] 在一些方面, 本发明提供方面1至108中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 C_{max} 的约20%内 (方面109)。

[0249] 在一些方面, 本发明提供方面1至109中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 C_{max} 的约15%内 (方面110)。

[0250] 在一些方面, 本发明提供方面1至110中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 C_{max} 的约10%内 (方面111)。

[0251] 在一些方面, 本发明提供方面1至111中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在 C_{max} 的约20%内 (方面112)。

[0252] 在一些方面, 本发明提供方面1至112中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在 C_{max} 的约15%内 (方面113)。

[0253] 在一些方面, 本发明提供方面1至113中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在 C_{max} 的约10% (方面114)。

[0254] 在一些方面, 本发明提供方面1至114中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约6小时的时期内保持在 C_{max} 的约20%内 (方面115)。

[0255] 在一些方面, 本发明提供方面1至115中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约6小时的时期内保持在 C_{max} 的约15%内 (方面116)。

[0256] 在一些方面, 本发明提供方面1至116中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约6小时的时期内保持在 C_{max} 的约10%内 (方面117)。

[0257] 在一些方面, 本发明提供方面1至117中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该化合物单次口服施用的大多数人类患者的血浆浓度在施用后3小时和/或施用后4小时时, 美西律的血浆浓度为在施用后18小时的美西律血浆浓度的约25%以内 (方面118)。

[0258] 在一些方面, 本发明提供药物组合物, 该药物组合物包含在口服递送制剂中的含有治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐以及有效量的缓释剂, 该组合物表现出缓释特性, 使得在单次口服施用该组合物时, (1) 在大多数人类患者中在施用后约5至8小时发生 T_{max} , 以及 (2) 在施用后18小时, 在大多数人类患者中美西律的血浆浓度为 C_{max} 的至少约35%, 例如 C_{max} 的至少约40% (方面119)。

[0259] 在一些方面, 本发明提供方面1至119中任一项或多项的组合物, 其中, 接受该组合

物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约20%内(方面120)。

[0260] 在一些方面,本发明提供方面1至120中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约15%内(方面121)。

[0261] 在一些方面,本发明提供方面1至121中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约4小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约10%内(方面122)。

[0262] 在一些方面,本发明提供方面1至122中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约20%内(方面123)。

[0263] 在一些方面,本发明提供方面1至123中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约15%内(方面124)。

[0264] 在一些方面,本发明提供方面1至124中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约5小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约10%内(方面125)。

[0265] 在一些方面,本发明提供方面1至125中任一项或多项的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者中的血浆浓度在至少约6小时的时期内保持在 $C_{\max}$ 的约20%内(方面126)。

[0266] 在一些方面,本发明提供方面126的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者的血浆浓度在至少约6小时的时间内保持在 $C_{\max}$ 的约15%内(方面127)。

[0267] 在一些方面,本发明提供方面127的组合物,其中,接受该组合物单次口服施用的大多数患者的血浆浓度在至少约6小时的时间内保持在 $C_{\max}$ 的约10%内(方面128)。

[0268] 在一些方面,本发明提供方面120至128中任一项或多项的组合物,其中,接受该化合物单次口服施用的大多数人类患者的血浆浓度在施用后3小时和/或施用后4小时时,美西律的血浆浓度为在施用后18小时的美西律血浆浓度的约25%内(方面129)。

[0269] 在一些方面,本发明提供方面120至129中任一项或多项的组合物,其中,该组合物结合方面1至62中任一项或多项的组合物的一种或多种特征(方面130)。

[0270] 在一些方面,本发明提供包含美西律或其药学上可接受的盐和缓释剂的药物组合物,其中,该药物组合物表现出以下药代动力学概况特征的至少一种:

[0271] (a) 约5小时至约8小时的中位单剂量 $T_{\max}$;

[0272] (b) 约700-1250ng/mL,例如约700-1200或725-1200ng/mL,例如,约763.2237ng/mL至约1100-1200ng/mL,例如,约1125-1175ng/mL,例如约1162.5969ng/mL的平均单剂量 $C_{\max}$;

[0273] (c) 约12500-13000ng*hr/mL,例如约12750ng*hr/mL(例如,约12826.7066ng*hr/mL)至约16000-17000ng*hr/mL,例如16500ng*hr/mL(例如,约16323.9271ng*hr/mL)的平均单剂量AUC₀₋₂₄;

[0274] (d) 约21000-25000ng*hr/mL,例如约22000-24250ng*hr/mL(例如,约

22301.7312ng*hr/mL至约23909.8110ng*hr/mL)的平均单剂量AUC_{0-t};

[0275] (e) 约22500-26000ng*hr/mL, 例如约23000-25500ng*hr/mL (例如, 约23345.7516ng*hr/mL至约25363.6969ng*hr/mL)的平均单剂量AUC_{0-∞};以及

[0276] (f) 约10小时至约13.5小时的平均单剂量 $t_{1/2}$ (方面131)。

[0277] 在一些方面, 本发明提供方面131的组合物, 其中, 该组合物表现出约10小时至约13.5小时的平均单剂量 $t_{1/2}$ (方面132)。

[0278] 在一些方面, 本发明提供方面131或方面132的组合物, 其中, 该组合物表现出约5小时至约8小时的中位单剂量 T_{max} (方面133)。

[0279] 在一些方面, 本发明提供方面133的组合物, 其中, 该组合物表现出约6小时以上的中位单剂量 T_{max} (方面134)。

[0280] 在一些方面, 本发明提供方面131至134中任一项或多项的组合物, 其中, 该组合物表现出约700ng/mL以上, 例如约750ng/mL以上, 例如约763.2237ng/mL以上的平均单剂量 C_{max} (方面135)。

[0281] 在一些方面, 本发明提供方面131至135中任一项或多项的组合物, 其中, 该组合物表现出约12000-13500ng*hr/mL, 例如约12500-13000ng*hr/mL, 例如约12826.7066ng*hr/mL的平均单剂量AUC₀₋₂₄ (方面136)。

[0282] 在一些方面, 本发明提供方面131至136中任一项或多项的组合物, 其中, 该组合物表现出约21500-23500ng*hr/mL, 例如约22000-22750ng*hr/mL, 例如约22301.7312ng*hr/mL的平均单剂量AUC_{0-t} (方面137)。

[0283] 在一些方面, 本发明提供方面131至137中任一项或多项的组合物, 其中, 该组合物表现出约22500-24500ng*hr/mL, 例如约23000-23750ng*hr/mL, 例如约23345.7516ng*hr/mL的平均单剂量AUC_{0-∞} (方面138)。

[0284] 在一些方面, 本发明提供方面131至138中任一项或多项的组合物, 其中, 该组合物表现出约12小时以上的平均单剂量 $t_{1/2}$ (方面139)。

[0285] 在一些方面, 本发明提供包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和缓释剂的药物组合物, 其中, 该药物组合物在进食条件下的平均 C_{max} 、平均AUC或两者比空腹条件下增加 (方面140)。

[0286] 在一些方面, 本发明提供方面140的组合物, 其中, 该组合物的平均进食/空腹AUC_{0-∞}的比例为约1.13以上 (方面141)。

[0287] 在一些方面, 本发明提供方面141的组合物, 其中, 该组合物平均的进食/空腹 C_{max} 的比例为约1.25以上 (方面142)。

[0288] 在一些方面, 本发明提供方面1至62中任一项或多项的组合物, 其中, 该组合物表现出方面131的药代动力学概况特征 (方面143)。

[0289] 在一些方面, 本发明提供包含治疗有效量的美西律和缓释剂的药学上可接受的组合物, 其中, 该组合物表现出的美西律的血浆水平和3个以上的时间点与在相同条件相应的单次施用测试产品1 (T1) 在施用后3至24小时的3个以上时间点达到的美西律血浆水平在统计学上相似 (方面144)。

[0290] 在一些方面, 本发明提供包含治疗有效量的美西律和缓释剂的药学上可接受的组合物, 其中, 该组合物表现出的美西律的血浆水平和5个以上的时间点与在相同条件相应的

单次施用测试产品1 (T1) 在施用后3至24小时的5个以上时间点达到的美西律血浆水平在统计学上相似(方面145)。

[0291] 在一些方面,本发明提供包含治疗有效量的美西律和缓释剂的药学上可接受的组合物,其中,该组合物表现出的美西律的血浆水平和7个以上的时间点与在相同条件相应的单次施用测试产品1 (T1) 在施用后3至24小时的7个以上时间点达到的美西律血浆水平在统计学上相似(方面146)。

[0292] 在一些方面,本发明提供包含治疗有效量的美西律和缓释剂的药学上可接受的组合物,其中,该组合物表现出的美西律的血浆水平和3个以上的时间点与在相同条件相应的单次施用测试产品2 (T2) 在施用后3至24小时的3个以上时间点达到的美西律血浆水平大致相同(方面147)。

[0293] 在一些方面,本发明提供包含治疗有效量的美西律和缓释剂的药学上可接受的组合物,其中,该组合物表现出的美西律的血浆水平和5个以上的时间点与在相同条件相应的单次施用测试产品2 (T2) 在施用后3至24小时的5个以上时间点达到的美西律血浆水平大致相同(方面148)。

[0294] 在一些方面,本发明提供包含治疗有效量的美西律和缓释剂的药学上可接受的组合物,其中,该组合物表现出的美西律的血浆水平和7个以上的时间点与在相同条件相应的单次施用测试产品2 (T2) 在施用后3至24小时的7个以上时间点达到的美西律血浆水平大致相同(方面149)。

[0295] 在一些方面,本发明提供包含(a) 治疗有效量的美西律药学上可接受的盐以及用于延迟美西律释放的手段(means),使得该组合物表现出约5至8小时的 T_{max} 以及约10小时至约13.5小时的 $t_{1/2}$ (方面150)。

[0296] 在一些方面,本发明提供方面150的组合物,其中,该组合物包含用于通过口服施用将该组合物递送至患者的手段(方面151)。

[0297] 在一些方面,本发明提供方面151的组合物,其中,该组合物包含用于将美西律悬浮在液体制剂中的手段(方面152)。

[0298] 在一些方面,本发明提供方面150至152中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出方面131至149中任一项或多项的药代动力学概况特征(方面153)。

[0299] 在一些方面,本发明提供方面150至152中任一项或多项的组合物,其中,该组合物表现出方面63至117中任一项或多项的溶解特性(方面154)。

[0300] 在一些方面,本发明提供通过以下方法制备的产品,该方法包括(1) 提供药学上可接受的形式的美西律或其药学上可接受的盐;(2) 将美西律与离子交换树脂共混,以形成药学上可接受的离子交换树脂;(3) 将缓释剂和一种或多种药学上可接受的包衣添加剂溶解和/或分散在合适的溶剂中以制备包衣组合物;(4) 将包衣组合物涂覆到美西律和离子交换树脂的复合物上以获得美西律或其药用盐的每日一次的控释组合物(方面155)。

[0301] 在一些方面,本发明提供方面155的产品,其中,药学上可接受的离子交换树脂包括两层:亲水性缓释聚合物和疏水性缓释聚合物(方面156)。

[0302] 在一些方面,本发明提供方面156的产品,其中,存在的美西律或其药学上可接受的盐包括盐酸美西律(方面157)。

[0303] 在一些方面,本发明提供通过本文描述的任一实例中描述的方法生产的产品(方

面158)。

[0304] 在一些方面,本发明提供通过包括本文实例中描述的大部分、大致全部或全部生产方法的工序生产的产品(方面159)。

[0305] 在一些方面,本发明提供方面1至62中任一项的组合物,其中,该组合物通过制造方法制成,其中,离子交换树脂颗粒在掺入聚合物体系之前装载药物以形成药物树脂复合物,其进一步被缓释聚合物包衣以形成控释药物树脂复合物(方面160)。

[0306] 在一些方面,本发明提供治疗有需要的患者的肌强直的方法,其包括向患者施用有效量的方面1至160中任一项或多项的组合物(方面161)。

[0307] 在一些方面,本发明提供方面161的方法,其中,该方法包括在部分或全部治疗期间每天一次和/或在部分或全部治疗期间每天两次向患者施用一定剂量的组合物(方面162)。

[0308] 在一些方面,本发明提供方面162的方法,其中,该方法主要包括每天施用一个剂量的组合物(方面163)。

[0309] 在一些方面,本发明提供方面163的方法,其中,该方法在大量患者中与每天三次施用Namuscla一样有效(方面164)。

[0310] 在一些方面,本发明提供方面164的方法,其中,该方法在大量患者中与每天三次施用Namuscla至少一样有效(方面165)。

[0311] 在一些方面,本发明提供方面161或方面162的方法,其中,该方法相关的胃肠道不良结果与使用Namuscla相关的胃肠道不良结果相比较少(方面166)。

[0312] 在一些方面,本发明提供方面161至163中任一项或多项的方法,其中,与使用Namuscla治疗相比,接受治疗的患者在延长的时期内(例如,至少约1个月、至少约3个月、至少约6个月、至少约1年)继续接受治疗的数量显著增多(方面167)。

[0313] 在一些方面,本发明提供方面161至164中任一项的方法,其中,该方法包括患者在进食后服用该产品(方面168)。

[0314] 在一些方面,本发明提供方面161至168中任一项或多项的方法,其中,通过方面150至154中任一项或多项的方式实施治疗。

[0315] 在一些方面,本发明提供用于生产药学上可接受的美西律组合物的方法,该方法包括步骤(1)提供药学上可接受的形式的美西律或其药学上可接受的盐;(2)将美西律与离子交换树脂共混,以形成药学上可接受的离子交换树脂;(3)将缓释剂和一种或多种药学上可接受的包衣添加剂溶解和/或分散在合适的溶剂中以制备包衣组合物;(4)将包衣组合物涂覆到美西律和离子交换树脂的复合物上以获得美西律或其药用盐的每日一次的控释组合物(方面170)。

[0316] 在一些方面,本发明提供用于生产方面1至62中任一项或多项的组合物方法,其中,离子交换树脂颗粒在掺入聚合物体系之前装载药物以形成药物树脂复合物(方面171)。

[0317] 在一些方面,本发明提供方面170或方面171的方法,其中,该药物树脂复合物进一步被缓释聚合物包衣以形成控释药物树脂复合物(方面172)。

具体实施方式

[0318] 现在将更详细地描述各个方面。为了方便起见,要素/步骤的组合和单独的要素/

步骤都可以在本公开的这一部分中进行描述。尽管包括侧重于具体要素/步骤的段落,但是对于特定步骤/要素的任何方面、侧面、实施方式或其他描述可以应用于在本公开的任何部分提供的本发明的组合物/方法的任何一般性的描述,或其任何其他所叙述的要素/步骤。

[0319] 如本文所使用的,词语“示例性”意味着“用作实例、例子或说明”。以下的详细描述仅是示例性的,并不旨在限制应用和用途。本文中描述为“示例性”的任何实施方式无需被解释为比其他实施方式优选或有利。

[0320] 组合物/组合物特性

[0321] 在一些方面,本发明公开了控释药物组合物及其生产方法。在一些方面,本发明的组合物被配制用于口服施用。在一些方面,该组合物是片剂、胶囊等的形式或包括片剂、胶囊等的形式。在一个方面,组合物适用于口服施用,该组合物包含治疗有效量的美西律或其药学上可接受的盐和缓释剂,其中,缓释剂有效地控制美西律或其药学上可接受的盐从组合物中的释放,使得缓释剂使美西律或其药学上可接受的盐在向人类患者施用后以这样的速率从组合物中释放,使得在至少约一个月,例如至少约三个月(例如,至少约6、12、18、24、30或36个月,或更长时间)的治疗期内,每天施用的组合物的单次施用可以有效地治疗统计上显著数量的肌强直患者的肌强直。在一些方面,本发明提供使用此类组合物治疗例如肌强直等病症的方法,该方法包括向患者施用有效量的此类组合物,每日一次,持续一段时间,例如至少1个月,或3、6、9、12、18、24、30或36个月,或更长时间,其中,该方法不包括每日向患者施用组合物超过一次。在一些方面,所述方法和组合物与比较产品(例如本文和背景中引用的EMA,2018年文件中进一步描述的名为Namuscla(例如,TID 167mg剂量)的市售产品)相比,即使没有检测到更加有效或显著更加有效,也至少具有大致相当的效果。在一些方面,此类组合物与Namuscla的区别在于在整个治疗期间仅每日施用一次即具有疗效。在一些方面,每日施用一次本发明的组合物有效的患者数量显著大于每日施用一次Namuscla可治疗的患者数量。

[0322] 在一些方面,前面段落描述的组合物各个剂量包含约100mg至约600mg的盐酸美西律,例如约200mg至约600mg的盐酸美西律(例如~225-600mg、~250-600mg、~275-600mg、~300-600mg、~350-600mg、~400-600mg或~450-600mg,例如~100-550mg、~100-500mg、~100-450mg、~100-400mg、~100-300mg或~100-250mg)。在一些方面,组合物各个剂量包含至少~200mg、250mg或~300mg至不超过~600mg、550mg、500mg、450mg、400mg或~350mg。

[0323] 在一些方面,本发明提供本节前面任一段落的组合物,其中,该组合物的特征还在于可以表现出约5小时至约8小时的中位 T_{max} (例如,约5.5-7.5小时,例如约6-7、约5.75-6.75、约5.75-6.25或约6小时);约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ (例如,约10.5-13小时、约11-12.5小时、约10.5-12.5小时、约11-12小时、约10.5-12小时、约11小时、约12小时、约11-13小时或约11-13.5小时);或者同时具有这些特征。本发明还提供本节任何前面段落的组合物,其中,该组合物的特征还在于在单剂量施用后表现出以下药代动力学概况特征中的至少一种:(a)约700-1250ng/mL的平均 C_{max} ;约15500ng*hr/mL至约17250ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄;约22000-24250ng*hr/mL的平均AUC_{0-t};约22500-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞}。在进一步的方面,本发明提供包含有效量的美西律或其药学上可接受的盐和有效量的释放阻滞剂/缓释剂的药物组合物,其中,该组合物在单剂量施用后还(结合本节或公开的任何其

他方面)或替代地(对任何这些方面)表现出至少一种、例如至少两种、例如3种以上(例如,1-5、2-5、2-4、2-3、1-4、1-3、3、4、5或全部)的以下药代动力学概况特征:

[0324] (g) 约5小时至约8小时的中位 $T_{\max}$;

[0325] (h) 约700-1250ng/mL的平均 $C_{\max}$;

[0326] (i) 约12000ng*hr/mL至约17500ng*hr/mL的平均AUC₀₋₂₄;

[0327] (j) 约22000-24250ng*hr/mL的平均AUC_{0-t};

[0328] (k) 约22500-26000ng*hr/mL的平均AUC_{0-∞};以及

[0329] (l) 约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$ 。

[0330] 在一些方面,本发明的组合物,例如本节任何前面部分描述的组合物,在进食条件下的平均 $C_{\max}$ 、平均AUC或两者比空腹条件下增加。

[0331] 在一些方面,本文提供的组合物包含一种或多种药学上可接受的美西律化合物,可能还包含一种或多种用于治疗可通过美西律治疗的病症(例如肌强直)的化合物(例如,在一些方面,本文提供的组合物包含有效量的美西律或其合适的盐以及有效量的一种或多种其他治疗肌强直的API)。在一些方面,将这类一种或多种药学上可接受的化合物装载到一种或多种离子交换树脂上。在一些方面,组合物包含可检测的或显著量的未包衣的药物-树脂复合物。在一些方面,组合物包含可检测的或显著量的包衣的药物-树脂复合物。在一些方面,组合物包含可检测的或显著量的未包衣的和包衣的药物-树脂复合物。

[0332] 美西律化合物

[0333] 在一些方面,本文提供的组合物包含药学上可接受的化合物,例如美西律。在一些方面,此类化合物可以以例如适合于哺乳动物施用的任何药学上可接受的形式提供,例如,此类化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、对映异构体、衍生物、多晶型物、活性代谢物或前药。

[0334] 不矛盾的是,本文对美西律或美西律化合物的任何引用将理解为同时隐含地公开了其任何及所有合适的盐(例如,本文对包含美西律的组合物任何引用应理解为隐含地公开了包含等效量的合适的美西律盐(例如,盐酸美西律)的相应组合物),其中,对美西律盐或美西律化合物的任何合适的公开应理解为同时隐含地提供对于包含美西律或另一种不是此类盐形式的合适的美西律化合物的相应方法、组合物的公开。

[0335] 在一些方面,本文提供的组合物包含美西律,例如美西律化合物。在一些方面,美西律化合物可以是已被鉴定的或可鉴定的或可被考虑的任何适合于哺乳动物施用的药学上可接受的美西律化合物,例如,美西律或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的水合物、药学上可接受的对映异构体、药学上可接受的几何异构体、药学上可接受的立体异构体、药学上可接受的非对映异构体、药学上可接受的N-氧化物、药学上可接受的衍生物、药学上可接受的多晶型物以及药学上可接受的前药。在一些方面,组合物可以包括美西律或美西律的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、对映异构体、衍生物、多晶型物或前药的任何一种或多种的混合物。

[0336] 在一些方面,本文的组合物可以包括例如作为美西律盐的美西律化合物,例如盐酸美西律,或者例如在例如US20110028552或例如US20120196933中公开的美西律化合物盐。在一些方面,本文的组合物可以包括例如为溶剂化形式(例如水合物)的美西律、非溶剂化形式的美西律或两者的美西律化合物。在一些方面,本发明包括这两种形式,例如

Andrews等人在“Derisking the Polymorph Landscape:The Complex Polymorphism of Mexiletine Hydrochloride,”Cryst.Growth Des.2021,21,12,7150-7167中描述的那些。在一些方面,本文的组合物可以包括作为例如美西律的任何药学上可接受的几何异构体、立体异构体、对映异构体、非对映异构体或N-氧化物的美西律化合物。美西律或美西律化合物可以以两种以上的立体异构体形式(例如非对映异构体和对映异构体)存在。在一些方面,美西律化合物可以扩展到所有已知的美西律的立体异构体形式及其混合物。在一些方面,本文提供的美西律的特定立体异构体形式可以通过本领域已知的方法彼此分离,或者例如可以通过例如立体特异性或不对称合成获得给定的异构体。在一些方面,使用特定异构体形式的美西律的可能是特别有利的,例如,表现出可检测到的显著更高水平的生物活性、生物利用度或两者的形式。这种美西律化合物的示例性形式公开于例如Tekewe等人“Development and validation of HPLC method for the resolution of drug intermediates:DL-3-Phenyllactic acid,DL-0-acetyl-3-phenyllactice acid and (+/-)-mexiletine acetamide enantiomers,”Talanta 75(2008)239-245和其中引用的许多文章中(参见例如其中引用的参考文献1至15)。在一些方面,本文公开的美西律化合物可以是例如任何一种或多种这类引用的化合物或在引用的参考文献中公开的这类化合物。在一些方面,本文的组合物可以包括作为美西律衍生物的美西律化合物,例如,美西律的吡咯啉衍生物,在例如Fredericks等人,“Fragment-Based Discovery of Mexiletine Derivatives as Orally Bioavailable Inhibitors of Urokinase-Type Plasminogen Activator,”J.Med.Chem.,2008,51,2,183-186公开的那些,或者,例如Chau等人在“Synthesis of six mexiletine derivatives with isoindolines attached as potential antioxidants and their evaluation as cardioprotective agents,”MedChemComm,2015,6,634-639公开的那些。在一些方面,本文的美西律化合物可以是美西律的多晶型物,例如,Andrews等人,同上,或例如Kiss and Repasi,“Investigation of polymorphism of mexiletine hydrochloride by Fourier transforminfrared and differential scanning calorimetric techniques,”Analyst,1993,118,661-664公开的盐酸美西律的多晶型物。在一些方面,美西律化合物可以是美西律的前药,例如W02012085586、US2011028552或例如US20120196933中公开的那些。本文中,术语“美西律化合物”的使用应解释为指代本段落中公开的任何此类美西律化合物或本领域已知的其他美西律化合物。在具体方面,本文的组合物包含特征为美西律盐的美西律化合物,例如盐酸美西律。

[0337] 缓释剂

[0338] 本发明的组合物包含(一种或多种)释放阻滞剂/缓释剂,其赋予上述各种释放概况特征中的任一种(例如,约5小时至约8小时的中位 T_{max} ,组合物表现出约10小时至约13.5小时的平均 $t_{1/2}$,或两者,和/或在大量相关患者(例如肌强直患者)中单次施用一定剂量的组合物向患者提供治疗有效量的美西律的能力)。缓释剂可以由以任何合适的量存在的任何合适数量的缓释组合物组成。本文提供多种类型的缓释材料以及本领域已知的其等同物。为了举例说明这样的实施方式,本文提供关于包含离子交换树脂组分单独或与其他缓释剂/要素(例如,一种或多种缓释包衣聚合物)一起作为缓释剂/要素的一部分的组合物的重要公开。虽然此类制剂是本发明的独特方面,但是此类详细公开并不旨在妨碍本领域普

通技术人员采用其他缓释剂来实现具有本文所述特征的组合物的,本发明人认为根据本公开通篇提供的本发明的各个方面该组合物适合作为治疗剂。

[0339] 缓释/控释特征和组分

[0340] 本发明组合物的特征的一个重要方面是其中包含的药物(例如美西律化合物)的控释。与现有技术相比,这种控释(例如,缓释)提供本发明的许多益处,因为它减轻了为克服以速释形式施用的美西律的快速溶解和快速下降的血浆浓度而需要更恒定或持续的治疗施用的需求。

[0341] 含有一种或多种药物(例如美西律化合物)的药物组合物在一段时间内以受控方式缓慢释放,可以被描述为“控释”。根据某些实施方式,术语“控释”是指药物(例如,美西律化合物)的释放速度慢于速释的速度。在一些方面,控释是指药物(例如美西律化合物)在单次给药后在以下时间过程释放:约1小时、~2小时、~4小时、~6小时、~8小时、~10小时、~12小时、~14小时、~16小时、~18小时、~20小时、~22小时,或~24小时以上,例如~1小时-~24小时、~2小时-~20小时、~1小时-~16小时、~1小时-~12小时或~1小时-~8小时,例如,~2小时-~24小时、~6小时-~24小时、~10小时-~24小时、~14小时-~24小时、~18小时-~24小时或~22小时-~24小时,例如,~2小时-~22小时、~6小时-~18小时或~10小时-~14小时。在一些方面,本文提供的组合物的美西律化合物可以在24小时或更长的时间内释放。

[0342] 本发明的药物组合物的长效释放特性可以支持此类组合物的治疗施用时间表,其中,组合物每天施用不超过3次,约每~8小时一次、每~12小时一次、每~16小时一次、每~20小时一次,或例如每~24小时一次,例如,每~8-~24小时、~8小时-~20小时、~8小时-~16小时、~8小时-~12小时一次,或每~10小时-~24小时、~14小时-~24小时、~18小时-~24小时或~22小时-~24小时一次。在一些方面,组合物每天施用不超过两次,例如约每12至约每24小时不超过一次,每~16小时-~24小时一次或每~20小时-~24小时一次或约每~12小时-~20小时、~12小时-~16小时一次,或者,例如约每~16小时-~20小时一次。在一些方面,组合物每天施用不超过一次,例如每24小时一次。

[0343] 在一些方面,本发明提供的组合物以控释剂型的形式提供,其中,该组合物包含一种或多种药物,例如,一种或多种美西律化合物。在一些方面,本发明提供的组合物以缓释形式提供。在一些方面,本文的组合物每约12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时的时间段内施用不超过一次。在一些方面,本发明提供的组合物每天施用一次,例如每24小时一次。在一些方面,本发明提供的组合物提供以缓释形式存在的美西律化合物。

[0344] 在特定方面,本发明提供包含美西律化合物的控释药物组合物。在一些方面,本发明提供包含美西律化合物的每日一次的控释药物组合物。在一些方面,美西律化合物是美西律的盐。在一些方面,美西律化合物与离子交换树脂复合。

[0345] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物的每日一次的控释组合物,其可以提供比目前市售产品(例如,NaMuscla®)可检测到的或显著更快,例如,更早或更迅速起效的治疗肌强直的效果。在一些方面,在比目前市售产品(例如,NaMuscla®)快至少约1%,短≥~2%、≥~3%、≥~4%、≥~5%、≥~6%、≥~7%、≥~8%、≥~9%、≥~10%、≥~15%、≥~20%、≥~25%、≥~30%、≥~35%、≥~40%、≥~45%,或例如≥~50%的时间段内观察到此类治疗效果。

[0346] 在一些方面,本文提供的控释组合物与当前市售产品(例如,NaMuscla®)相比在可检测或显著延长的时间段内提供治疗肌强直的临床相关疗效。在一些方面,本文的单剂量组合物在肌强直治疗中提供比目前市售产品(例如,NaMuscla)长至少约1%、长 $\geq \sim 2\%$ 、 $\geq \sim 3\%$ 、 $\geq \sim 4\%$ 、 $\geq \sim 5\%$ 、 $\geq \sim 6\%$ 、 $\geq \sim 7\%$ 、 $\geq \sim 8\%$ 、 $\geq \sim 9\%$ 、 $\geq \sim 10\%$ 、 $\geq \sim 15\%$ 、 $\geq \sim 20\%$ 、 $\geq \sim 25\%$ 、 $\geq \sim 30\%$ 、 $\geq \sim 35\%$ 、 $\geq \sim 40\%$ 、 $\geq \sim 45\%$ 、 $\geq \sim 50\%$ 、 $\geq \sim 55\%$ 、 $\geq \sim 60\%$ 、 $\geq \sim 65\%$ 、 $\geq \sim 70\%$ 、 $\geq \sim 75\%$ 、 $\geq \sim 80\%$ 、 $\geq \sim 85\%$ 、 $\geq \sim 90\%$ 、 $\geq \sim 95\%$ 、 $\geq \sim 100\%$ 、 $\geq \sim 150\%$ 、 $\geq \sim 200\%$ 、 $\geq \sim 250\%$ 、 $\geq \sim 300\%$ 、 $\geq \sim 350\%$ 、 $\geq \sim 400\%$ 、 $\geq \sim 450\%$,或例如, $\geq \sim 500\%$ 的临床相关疗效。

[0347] 在一些方面,本发明提供的组合物与目前市售产品(例如,NaMuscla®)相比在可检测的或显著延长的时间段内保持临床相关的药物可用性水平。在一些方面,本发明提供的组合物在比目前市售产品(例如,NaMuscla)长至少约1%,长 $\geq \sim 2\%$ 、 $\geq \sim 3\%$ 、 $\geq \sim 4\%$ 、 $\geq \sim 5\%$ 、 $\geq \sim 6\%$ 、 $\geq \sim 7\%$ 、 $\geq \sim 8\%$ 、 $\geq \sim 9\%$ 、 $\geq \sim 10\%$ 、 $\geq \sim 15\%$ 、 $\geq \sim 20\%$ 、 $\geq \sim 25\%$ 、 $\geq \sim 30\%$ 、 $\geq \sim 35\%$ 、 $\geq \sim 40\%$ 、 $\geq \sim 45\%$ 、 $\geq \sim 50\%$ 、 $\geq \sim 55\%$ 、 $\geq \sim 60\%$ 、 $\geq \sim 65\%$ 、 $\geq \sim 70\%$ 、 $\geq \sim 75\%$ 、 $\geq \sim 80\%$ 、 $\geq \sim 85\%$ 、 $\geq \sim 90\%$ 、 $\geq \sim 95\%$ 、 $\geq \sim 100\%$ 、 $\geq \sim 150\%$ 、 $\geq \sim 200\%$ 、 $\geq \sim 250\%$ 、 $\geq \sim 300\%$ 、 $\geq \sim 350\%$ 、 $\geq \sim 400\%$ 、 $\geq \sim 450\%$,或例如 $\geq \sim 500\%$ 的时间段内保持临床相关的药物可用性水平。

[0348] 本文中,“治疗有效量”通常表示引发研究人员、医生或其他临床医生寻求的组织、系统、动物或人的预期(通常显著的)的生物或医学响应的化合物或药物组合物的量。在一些方面,治疗有效量通过在人类受试者/患者中的至少一项或至少两项控制良好且充分的临床研究来证明(例如,被认为足以获得药物批准)。本文中,“临床相关疗效”通常是指在研究人员、医生或其他临床医生所寻求的目标组织、体系、动物或人类之中或之上显示出可检测的或显著的预期效果或生物学或医学响应(通常是显著的)。本文中,药物的“临床相关水平”是足以在靶组织、体系、动物或人之中或之上产生可检测的或显著的预期效果或生物学或医学响应(通常是显著的)的水平。

[0349] 离子交换树脂

[0350] 在一些方面,本发明提供的组合物包含装载到离子交换树脂(例如离子交换树脂颗粒)上的药物。在一些方面,离子交换树脂颗粒在掺入聚合物体系之前装载药物从而形成药物-树脂复合物。在一些方面,药物-树脂复合物没有包衣。在一些方面,药物-树脂复合物进一步用一种或多种缓释聚合物包衣以形成控释药物-树脂复合物。

[0351] 离子交换树脂是非常小的颗粒和珠粒形式的水不溶性聚合物。尽管离子交换树脂的特性可能根据预期应用不同,但是在一些方面,它们通常由附有离子官能团的不溶性多孔聚合物晶格或基质组成。在一些方面,本文公开的药物(例如美西律化合物)通过酸碱反应结合至离子交换树脂。在某些方面,组合物包含阳离子交换树脂。在某些方面,组合物包含阴离子交换树脂。在一些方面,组合物可以包含阳离子交换树脂和阴离子交换树脂的组合。在一些方面,离子交换树脂是基于待与树脂结合的药物来选择的。在一些方面,离子交换树脂是基于药物的酸性或碱性性质来选择的。在一些方面,碱性药物可以与阳离子交换树脂结合,酸性药物可以与阴离子交换树脂结合。在一些方面,组合物包含美西律化合物,其中,美西律化合物与例如阳离子离子交换树脂结合。

[0352] 在一些方面,任何药学上合适的,例如生物安全的(“生物安全”是指不会接受治

疗的患者的健康造成可检测的或显著的负面或有害影响,例如对患者的一個或多个组织或系统的功能的可检测的或显著的负面影响)的离子交换树脂都可用于制备组合物的药物-离子交换树脂复合物,例如本发明的美西律-离子交换树脂复合物,只要其是药學上可接受的并且具有合适的粒径或珠粒粒径即可。

[0353] 在某些方面,本文的组合物包含粒径为至少约20 μm ,例如 $\geq \sim 20\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 22\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 24\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 26\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 28\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 30\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 32\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 34\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 36\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 38\mu\text{m}$ 或者例如 $\geq \sim 40\mu\text{m}$ 的离子交换树脂颗粒。在一些方面,本文的组合物包含粒径为40 μm 以上,例如 $\geq \sim 42\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 44\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 46\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 48\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 50\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 52\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 54\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 56\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 58\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 60\mu\text{m}$ 或例如 $\geq \sim 70\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 80\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 90\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 100\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 120\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 140\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 160\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 180\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 200\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 220\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 240\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 260\mu\text{m}$ 、 $\geq \sim 280\mu\text{m}$,或甚至 $\geq \sim 300\mu\text{m}$ 的离子交换树脂颗粒。

[0354] 所有市售离子交换树脂均被认为在本发明的范围内。在一些方面,可用于本发明实践的离子交换树脂包括但不限于例如阴离子树脂,例如:DUOLITE® AP143/1083 (消胆胺树脂USP)以及阳离子树脂,例如AMBERLITE® IRP-64 (与二乙烯基苯交联的甲基丙烯酸的多孔共聚物),AMBERLITE® IRP-69 (聚苯乙烯磺酸钠USP)和AMBERLITE® IRP-88。在某些方面,组合物包含AMBERLITE IRP 69树脂。AMBERLITE® IRP 69 (聚苯乙烯磺酸钠)可以作为钠盐市售。然而,将钠盐转化成其他盐形式(包括但不限于K和Li)也在本发明的范围内。因此,在某些方面,AMBERLITE® IRP 69树脂作为钾盐提供,AMBERLITE® IRP 69树脂作为钾盐、锂盐或两者提供。

[0355] 药物-树脂复合物

[0356] 在一些方面,药物-树脂复合物是通过将离子交换树脂(例如,基于待复合的药物的一种或多种特征选择的离子交换树脂)置于药物的所选形式的水溶液形成的。在一些方面,该组合被混合或以其他方式搅拌。在一些方面,收集并洗涤所形成的药物-树脂复合物。在一些方面,用去离子水或纯化水洗涤复合物。在一些方面,洗涤确保去除大致全部、实质全部或所有未结合的药物(例如,未结合至离子交换树脂颗粒的药物)。在一些方面,然后将复合物干燥。在某些方面,药物是美西律化合物,例如美西律的盐。在一些方面,离子交换树脂是阳离子交换树脂。在一些方面,阳离子交换树脂是例如AMBERLITE® IRP 69树脂或与AMBERLITE® IRP 69树脂具有至少大致相同、至少实质形同、基本相同、相同特征的树脂。

[0357] 根据某些实施方式,离子交换树脂最大程度地装载有药物,例如,离子交换树脂装载有树脂可容纳的最大的药物量。在一些方面,离子交换树脂的装载量可以低于其最大结合能力,例如,装载量在约10%至约99%之间,例如,其最大药物结合能力的 $\sim 20\% - \sim 99\%$ 、 $\sim 30\% - \sim 99\%$ 、 $\sim 40\% - \sim 99\%$ 、 $\sim 50\% - \sim 99\%$ 、 $\sim 60\% - \sim 99\%$ 、 $\sim 70\% - \sim 99\%$ 或 $\sim 80\% - \sim 99\%$ 或 $\sim 90\% - \sim 99\%$,例如 $\sim 10\% - \sim 90\%$ 、 $\sim 10\% - \sim 80\%$ 、 $\sim 10\% - \sim 70\%$ 、 $\sim 10\% - \sim 60\%$ 、 $\sim 10\% - \sim 50\%$ 、 $\sim 10\% - \sim 40\%$ 、 $\sim 10\% - \sim 30\%$ 或例如 $\sim 10\% - \sim 20\%$,如例如其最大药物结合能力的约10%、 $\sim 15\%$ 、 $\sim 20\%$ 、 $\sim 25\%$ 、 $\sim 30\%$ 、 $\sim 35\%$ 、 $\sim 40\%$ 、 $\sim 45\%$ 、 $\sim 50\%$ 、 $\sim 55\%$ 、 $\sim 60\%$ 、 $\sim 65\%$ 、 $\sim 70\%$ 、 $\sim 75\%$ 、 $\sim 80\%$ 、 $\sim 85\%$ 、 $\sim 90\%$ 或例如 $\sim 95\%$ 、 $\sim 97.5\%$ 或 $\sim 99\%$ 。在一些方面,这样的量是基于待递送的药物的期望剂量来选择的。在一些方面,本文公开的这样的量可以为药物-树脂复合物(其中,药物是例如美西律化合物,以及其中树脂是阳离子交换树脂,例如,AMBERLITE® IRP 69树脂)提供享有与

AMBERLITE® IRP 69树脂至少大致相同、至少实质相同、基本相同或相同的特性。

[0358] 在一些方面,本文的组合物通过美西律化合物与阳离子交换树脂的复合的方式可检测地或显著地降低、或例如至少大致、至少实质或基本消除了美西律的苦味。

[0359] 在一些方面,将药物(例如美西律化合物)装载到树脂(例如 AMBERLITE® IRP 69树脂或与 AMBERLITE® IRP 69树脂享有大致相同、实质相同、基本相同或相同特征的树脂)上可以通过众所周知的技术来完成。在一些方面,可以采用分批装载,其中,在合适的容器中将药物溶液与树脂混合获得最大装载量所需的时间。在替代方面,药物溶液可以通过树脂柱直至装载完成。

[0360] 在一些方面,进一步进行包衣工序的药物-树脂复合物可以在包衣前进行干燥。

[0361] 药物-树脂复合物包衣

[0362] 在一些方面,药物组合物包含药物-树脂复合物,例如美西律-树脂复合物,其中,此类复合物的至少一部分用缓释包衣,例如缓释聚合物包衣进行包衣。在一些方面,含有包衣有缓释聚合物包衣的药物树脂复合物(例如包衣有缓释聚合物包衣的美西律化合物树脂复合物)的药物组合物提供药物的可控释放,例如,美西律化合物(例如,药学上可接受的美西律的药物可接受的盐)的可控释放,持续时间为至少约10小时, $\geq \sim 12$ 小时、 $\geq \sim 14$ 小时、 $\geq \sim 16$ 小时、 $\geq \sim 18$ 小时、 $\geq \sim 20$ 小时、 $\geq \sim 22$ 小时或 $\geq \sim 24$ 小时,例如,持续时间至少约24小时,例如,24小时以上的时间。

[0363] 在一些方面,组合物包含用于延迟美西律化合物释放的手段。在一些方面,这类手段可以是本领域中实现缓释、控释或两者的任何手段,例如,通过封装,包衣,改变药物与树脂结合的类型、与所述结合相关的化学性质或结合程度,或本领域中任何其他已知的机制。在一些方面,用于延迟本文组合物中美西律化合物释放的手段是包衣手段。在一些方面,包衣手段可以是任何包衣手段,例如单个包衣、多个包衣或例如不同的包衣体系。在一些方面,本文的组合物包括特征为包衣手段的美西律化合物的缓释手段,例如,包括聚合物包衣体系。

[0364] 根据某些方面,本发明提供的组合物包含未包衣的药物-树脂复合物。在某些方面,本发明提供的组合物包含包衣的药物-树脂复合物。在又进一步的方面,组合物包含未包衣的和包衣的药物-树脂复合物。在一些方面,药物-树脂复合物包衣可以为组合物提供延长的释放特性,例如延长的药物释放特性。在一些方面,组合物中未包衣复合物的量和包衣复合物的量可以影响组合物的药物释放特征,因此,可以基于目标药物释放特征选择组合物中未包衣药物-树脂复合物和包衣药物-树脂复合物的比例。

[0365] 在某些实施方式中,本文的组合物包含第一种多个未包衣的药物-树脂颗粒和用含有至少一种或多种缓释剂的包衣进行包衣的第二种多个药物-树脂颗粒。在一些方面,药物-树脂复合物可以包含单个缓释剂包衣。在一些方面,药物-树脂复合物可以包含两个以上的缓释剂包衣。在一些方面,药物-树脂复合物包含两个缓释剂包衣。在本文的各方面中,不矛盾的是,提及药物-树脂颗粒“包衣”,或者例如提及药物-树脂颗粒的“包衣”可以解释为表示包含单个包衣或多个包衣的药物树脂颗粒,每个包衣提供可检测的或显著量的一种或多种缓释剂。

[0366] 在一些方面,建立了装载药物的离子交换树脂颗粒,例如美西律化合物-树脂颗粒复合物,对装载的树脂颗粒进行包衣。在一些方面,包衣材料可以包括大量天然或合成成膜

剂的任一种,这些成膜剂可以单独使用,相互混合使用,以及与增塑剂、颜料和其他物质混合使用以改变包衣的特征。在一些方面,缓释剂包括药学上可接受的聚合物、亲水性或疏水性聚合物,例如乙基纤维素(ethyl cellulose或ethylcellulose)、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethylcellulose或hydroxypropyl methylcellulose) (HPMC)、羟乙基纤维素(hydroxyethylcellulose或hydroxyethyl cellulose) (HEC)、丙烯酸酯,例如Eudragit RL 100、Eudragit RLP0、Eudragit RL 30 D、Eudragit RSP0、Eudragit RS 30 D、Eudragit NE 30 D、Eudragit NE 40 D、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸HEC、邻苯二甲酸HPMC或其他纤维素聚合物或聚合物混合物。

[0367] 在一些方面,包衣的美西律化合物离子交换树脂复合物颗粒的缓释剂占包衣复合物组合物总重量的约5%w/w至约30%w/w,例如,组合物总重量的~10%w/w-~30%w/w、~15%w/w-~30%/w/w、~20%w/w-~30%/w/w或~25%w/w-~30%/w/w,或例如~5%w/w-~25%/w/w、~5%w/w-~20%/w/w、~5%w/w-~15%/w/w或~5%w/w-~10%w/w。在一些方面,缓释剂包括羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素或其组合,其相对比例范围为组合物中缓释聚合物总重量的约30:70至约0:100,优选约25:75至约95:05。这在本文其他地方也有描述。

[0368] 在某些方面,当聚合物体系(例如缓释聚合物体系)在加入美西律化合物离子交换树脂复合物颗粒后,将完全包封此类微粒。在一些方面,聚合物体系包括本节中描述的一种或多种化合物。在一些方面,聚合物体系包括增塑剂,例如癸二酸二丁酯、植物油、癸二酸二乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、五羟黄酮(tricetin)或丙二醇。

[0369] 在一些方面,一旦形成药物-树脂复合物,例如形成美西律化合物-树脂复合物,就可以将复合物掺入聚合物体系中。在一些方面,这类聚合物体系可以是包括一种或多种缓释剂或化合物的任何聚合物体系,这些缓释剂或化合物可检测地或显著地减缓包含包衣的药物-树脂颗粒的释放。在一些方面,当将药物-树脂复合物添加到聚合物体系(例如,添加到聚合物包衣)中时,聚合物包衣至少部分,例如,至少大致或至少基本,或例如,完全地包封各药物-树脂(例如,美西律-离子交换树脂)复合物颗粒。在一些方面,聚合物包衣至少部分、例如至少大致或至少基本、或例如完全地包封至少50%、 $\geq \sim 60\%$ 、 $\geq \sim 70\%$ 、 $\geq \sim 80\%$ 、 $\geq \sim 90\%$ 、 $\geq \sim 95\%$ 、 $\geq \sim 97.5\%$ 、 $\geq \sim 99\%$ 或例如所有药物-树脂(例如美西律-离子交换树脂)复合物颗粒。

[0370] 剂型

[0371] 在一些方面,本发明提供的组合物以能够递送缓释药物的任何合适的剂型提供。在一些方面,这样的剂型可以以例如吞咽、经皮、经粘膜或例如本领域已知的其他方法施用。在一些方面,递送形式可以是口服递送形式。在一些方面,这类口服剂型可以是,例如,固体剂型,例如,包含固体组合物的片剂、锭剂或胶囊,或者,例如液体剂型,例如,单独的液体或提供在包封的递送机制(例如胶囊)的液体。在一些方面,液体口服剂型可以是例如溶液的形式。在一些方面,液体口服剂型可以是例如混悬剂的形式。在一些方面,液体剂型可以是提供在胶囊内的液体混悬剂。

[0372] 在一些方面,本文提供的组合物以液体口服剂型提供,例如水溶液、非水溶液、乳剂、混悬剂,或例如由颗粒或粉末复溶的溶液或混悬剂。在一些方面,本文所述的任何剂型可以包括,例如,本文描述的一种或多种合适的溶剂、防腐剂、乳化剂、助悬剂、稀释剂、甜味

剂、着色剂、调味剂或赋形剂或载体。

[0373] 根据某些方面,包衣的复合物可以悬浮在实质上为液体的载体介质中以形成液体混悬剂组合物。在一个实施方式中,控释(例如缓释)组合物可以容易地制备为液体混悬剂,从而用于在使用产品时口服递送。在一个实施方式中,本发明提供一种美西律控释制剂,其可复溶为口服施用的水性控释液体混悬制剂。

[0374] 在一些方面,本文提供的组合物可以作为旨在分散在水中的分散片提供,并且作为悬浮控释美西律化合物离子交换复合物的饮料进行施用。

[0375] 在一些方面,本文提供的组合物以包含一种或多种美西律化合物(例如美西律的盐)的干粉或颗粒的形式提供。在一些方面,可以通过按比例调整药学上可接受的赋形剂以及活性美西律化合物的量,将此类干粉、颗粒或例如本文所述的任何其他剂型配制成不同强度的剂型。

[0376] 在某些具体方面,本发明提供每日一次的口服控释组合物,该组合物包含美西律化合物、药学上可接受的离子交换树脂和药学上可接受的载体。在一些方面,这种组合物包含与药学上可接受的离子交换树脂复合的美西律化合物。在一些方面,这种美西律化合物-树脂复合物的至少一部分被包含至少一种缓释聚合物的包衣所包衣。在一些方面,这种美西律化合物-树脂复合物的至少一部分被各自包含至少一种缓释聚合物的至少两种包衣所包衣。在一些方面,至少大致全部、至少实质全部或全部美西律化合物-树脂复合物被至少一种包含至少一种缓释聚合物的包衣所包衣。在某些方面,其中至少大致全部、至少实质全部、全部美西律化合物-树脂复合物被至少一种包含至少一种缓释聚合物的包衣所包衣的组合物,包括美西律化合物-树脂复合物的至少一部分,所述美西律化合物-树脂复合物包含各自包含至少一种缓释聚合物的至少2个包衣。在一些方面,任何这种组合物的复合物都包括粉末、丸剂、颗粒或珠粒形式的美西律化合物和离子交换树脂的复合物。在一些方面,这种粉末形式、丸剂形式或颗粒形式以单位剂量包装(例如小袋装或瓶装)或散装多剂量包装的形式提供。

[0377] 在一些方面,本文提供的组合物可以以单位剂量提供。在一些方面,本文的组合物可以在包含多个单位剂量的包装内提供。例如,在一些方面,本发明提供单独包装的液体药物混悬剂或作为可分散片剂组合物或优选剂型中的干粉或颗粒形式的等效量的药物。干粉或颗粒材料可以以小袋或瓶子(PET、HDPE和玻璃)、泡罩的形式分配在单位剂量包装或多剂量包装中,其在使用时可复溶到合适的载体中。

[0378] 在一些方面,包衣的药物-树脂颗粒,例如美西律化合物-树脂颗粒,可用于任何合适的剂型,例如混悬剂、可咀嚼组合物、口腔崩解组合物、胶囊、片剂等。在一些方面,本发明的组合物可以以单个单位组合物的形式每天施用一次。在一些方面,本发明的组合物可以以多单位组合物的形式每天施用一次。在一些方面,单个单位或多单位组合物提供的治疗益处相当于或可检测地或显著大于或优于(例如,其改善)多剂量的速释剂型。

[0379] 在一个实施方式中,可以通过经由使用聚维酮和滑石粉将盐酸美西律装载到微晶纤维素丸剂上,而制备用于改良药物释放组合物的多单位丸剂体系(MUPS)。在一些方面,丸剂可以用羟甲基丙基纤维素包衣。在一些方面,包衣丸剂可以用乙基纤维素和羟甲基丙基纤维素进行第二次包衣。

[0380] 在一些方面,本发明提供优于现有技术组合物和方法的一个或多个优点。例如,含

有离子交换复合物的美西律化合物可以配制成许多不同且易于吞咽的剂型,包括但不限于液体混悬剂、用于复溶的颗粒或干粉。

[0381] 此外,在一些方面,包衣或颗粒状的美西律化合物离子交换树脂复合物或未包衣和包衣的美西律化合物离子交换树脂复合物的混合物,可以在有或没有润滑剂的情况下填充在合适尺寸的胶囊中,或者可以与合适的赋形剂一起压制成片剂。在一些方面,本文提供的胶囊可以由患者直接吞咽,或者可以在摄入前将胶囊的内容物添加到水中或撒在食物上。

[0382] 量/剂量

[0383] 在一个实施方式中,本文提供的组合物提供施用有效量的美西律化合物。在一些方面,有效量为约50mg至约1500mg,例如,~50mg-~1400mg、~50mg-~1300mg、~50mg-~1200mg、~50mg-~1100mg、~50mg-~1000mg、~50mg-~900mg、~50mg-~800mg、~50mg-~700mg或~50mg-~600mg,例如,~60mg-~1400mg、~70mg-~1400mg、~80mg-~1400mg、~90mg-~1400mg、~100mg-~1400mg、~200mg-~1400mg、~300mg-~1400mg、~400mg-~1400mg、~500mg-~1400mg,或~600mg-~1400mg,例如~100mg-~1300、~100mg-~1200mg、~100mg-~1000mg、~100mg-~900mg、~100mg-~800mg、~100mg-~700mg,或例如~100mg-~600mg。

[0384] 在具体方面,本文的组合物提供施用有效量的美西律化合物以治疗患有肌营养不良性和/或非肌营养不良性肌强直失调症的患者、患有肌营养不良1型的患者、患有肌营养不良2型的患者或其任何一种或全部的组合中的肌强直,其中,有效剂量可以是,例如约150mg每天施用一次、约200mg每天施用一次、300mg每天施用一次、400mg每天施用一次、500mg每天施用一次或600mg每天施用一次。

[0385] 在一些方面,本文的组合物可以每天施用一次(例如,以单个单位或多单位组合物的形式),其量提供的治疗益处等效于多剂量速释剂型。

[0386] 在一些方面,本发明提供美西律化合物的每日一次的控释药物组合物,用于每8-24小时(间隔)施用一次,例如每8小时一次、每10小时一次、每12小时一次、每14小时一次、每16小时一次、每18小时一次、每20小时一次、每22小时一次或者,例如每24小时一次。

[0387] 溶解概况特征

[0388] 可以使用本领域技术人员已知的技术通过体外溶解评估美西律离子交换树脂复合物的释放特性。

[0389] 在一些方面,以液体混悬剂的形式单剂量施用口服控释(例如缓释)的美西律化合物后在施用后约60分钟内,例如,在约50分钟、~40分钟内或在30分钟内,例如,在施用约25分钟、~20分钟内或在15分钟内达到治疗有效量的美西律,并且制剂提供至少约12小时、~14小时、~16小时、~18小时、~20小时、~22小时,或例如~24小时的控释特性。

[0390] 在一些方面,包含本发明的美西律化合物离子交换树脂复合物的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得如在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在0.1N的HCl介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量的,0-2小时后,释放约0重量%至约70重量%的美西律化合物,例如,释放~0%w/w-60%w/w、~0%w/w-50%w/w、~0%w/w-40%w/w、~0%w/w-30%w/w或~0%w/w-20%w/w的美西律化合物,例如,0-2小时后,释放约0%w/w至约35%w/w的美西律化合物。

[0391] 在一些方面,包含本发明的美西律化合物离子交换树脂复合物的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得如在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在0.1N的HCl介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量的,0-4小时后,释放约10%w/w至约85%w/w的美西律,例如,~10%w/w-~80%w/w、~10%w/w-~70%w/w、~10%w/w-~60%w/w,或例如0-4小时后,释放约0%w/w至约50%w/w,或例如约10%w/w至约65%w/w或约10%w/w至约50%w/w的美西律。

[0392] 在一些方面,包含本发明的美西律化合物离子交换树脂复合物的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得如在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在0.1N的HCl介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量的,4-12小时后,释放约30重量%至约100重量%、例如,~30%w/w-~90%w/w、~30%w/w-~80%w/w、~30%w/w-~70%w/w或~30%w/w-~60%w/w或~40%w/w-~100%w/w、~50%w/w-~100%w/w、~60%w/w-~100%w/w、~70%w/w-~100%w/w或~80%w/w-~100%w/w的美西律化合物,例如,4-12小时后,释放约30%w/w至约80%w/w的美西律。

[0393] 在一些方面,包含本发明的美西律化合物离子交换树脂复合物的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放按重量计约0%w/w至约30%w/w的美西律,0-4小时后,释放约按重量计10%w/w至约70%w/w的美西律,4-12小时后,释放按重量计约30%w/w至约100%w/w的美西律或其任意组合。

[0394] 在一些方面,包含本发明的美西律化合物离子交换树脂复合物的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得如在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量的,0-1小时后,释放不低于约按重量计50%w/w的美西律,2小时后,释放不低于按重量计80%w/w的美西律,4小时后,释放不低于按重量计90%w/w的美西律。

[0395] 在一些方面,美西律化合物的释放速率由缓释剂的厚度控制,因此,在一些方面,可以通过改变包衣厚度以改变释放速率,从而获得最佳的溶解度和生物利用度特性。

[0396] 在一些方面,具有本发明的包衣的美西律化合物离子交换树脂复合物的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-4小时后,释放约10%w/w至约65%w/w的美西律,4-12小时后,释放约30%w/w至约90%w/w的美西律化合物。

[0397] 在一些方面,本发明的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在0.1N的HCl介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放约0%w/w至约30%w/w的美西律化合物,0-4小时后,释放约10%w/w至约40%w/w的美西律化合物,4-12小时后,释放约30%w/w至约70%w/w的美西律,从6-14小时,释放超过约60%w/w的美西律,在至多24小时,释放超过约按重量计80%w/w的美西律。

[0398] 在一些方面,本发明的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得当在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放约0%w/w至约25%w/w的美西律化合物,0-4小时后,释放约10%w/w至约40%w/w的美西律化合物,4-12小时后,释放约30%w/w至约65%w/w或超过约

65%w/w的美西律。

[0399] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得当在 $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下在pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中,使用流速为8ml/分钟且带有6gm玻璃珠的USP IV型装置测量时,0-2小时后,释放约0%w/w至约35%w/w的美西律化合物,0-4小时后,释放约10%w/w至约50%w/w的美西律化合物,4-12小时后,释放约30%w/w至约75%w/w或超过约75%w/w的美西律。

[0400] 在另一个实施方式中,本发明的药物组合物可以表现出以下体外溶解特性,使得当在温度为 $37^{\circ}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在以75rpm旋转的美国药典(USP) II型溶解装置中测量时,药物组合物在500mL 0.1N HCl中在最初1小时内中释放不超过50%w/w的美西律化合物,然后在700mL pH 4.5乙酸盐缓冲液更换介质中,所述组合物在2小时内释放不低于65%w/w的美西律化合物,再然后在900mL pH 6.8磷酸盐缓冲液更换介质中,所述组合物在4小时内释放不低于85%w/w的美西律化合物。

[0401] 药代动力学特征

[0402] 本发明的组合物的特征可以在于,即基于当本发明的组合物在向受试者施用时表现出的一种或多种药代动力学(PK)特征/参数的药代动力学(PK)特性。在一些方面,本发明的药物组合物的释放曲线可以在体内进行评估(例如,用于相对生物利用度测定),使用血浆浓度评估最大血浆浓度($C_{\max}$)、曲线下面积(AUC)以及达到最大血浆浓度的时间($T_{\max}$)。在一些方面,本节中提供的任何具体值应被解释为表示小于该值的约20%至大于该值的约20%的范围,包括该范围的极值、该范围内的任何数量级的任何值、以及例如其子范围。

[0403] 在一些方面,相对生物利用度可以如针对测试组合物确定的在血液(血清或血浆)中的浓度相对于时间的曲线下面积(AUC)除以参照组合物提供的血液的AUC进行测量。优选地,针对每个受试者确定该测试/参照比率。在某些方面,比率是研究中所有受试者的平均值。

[0404] 在某些实施方式中,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,每天一次单剂量施用的药物组合物表现出约6小时以上的中位 $T_{\max}$,例如, ≥ 4 、 ≥ 5 、 ≥ 6 、 ≥ 7 或 ≥ 8 ,例如,约4至约10之间,例如, ~ 4 ~ ~ 9 、 ~ 4 ~ ~ 8 、 ~ 4 ~ ~ 7 或 ~ 4 ~ ~ 6 ,例如, ~ 5 ~ ~ 10 、 ~ 6 ~ ~ 10 、 ~ 7 ~ ~ 10 ,或 ~ 8 ~ ~ 10 ,例如, ~ 5 ~ ~ 7 小时。

[0405] 在某些实施方式中,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,每天一次单剂量施用的药物组合物表现出约763.2237ng/mL以上的平均 $C_{\max}$,例如, $\geq 700\text{ng/mL}$ 、 $\geq 800\text{ng/mL}$ 、 $\geq 900\text{ng/mL}$ 、 $\geq 1000\text{ng/mL}$ 、 1100ng/mL 或 $\geq 1200\text{ng/mL}$,例如约700-1250ng/mL之间,例如, ~ 700 ~ $\sim 1150\text{ng/mL}$ 、 ~ 700 ~ $\sim 1050\text{ng/mL}$ 、 ~ 700 ~ $\sim 950\text{ng/mL}$ 或 ~ 700 ~ $\sim 850\text{ng/mL}$,例如, ~ 800 ~ $\sim 1250\text{ng/mL}$ 、 ~ 900 ~ $\sim 1250\text{ng/mL}$ 、 ~ 1000 ~ $\sim 1250\text{ng/mL}$ 或 ~ 1100 ~ $\sim 1250\text{ng/mL}$,例如, ~ 800 ~ $\sim 1150\text{ng/mL}$ 。

[0406] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,每天一次单剂量施用的药物组合物表现出约12826.7066ng*hr/mL以上的平均 AUC_{0-24} ,例如, $\geq 15500\text{ng*hr/mL}$ 、 $\geq 16500\text{ng*hr/mL}$ 或 $\geq 17250\text{ng*hr/mL}$,例如,约15500-17250ng*hr/mL之间,例如 ~ 15500 ~ $\sim 17000\text{ng*hr/mL}$ 、 ~ 15500 ~ $\sim 16500\text{ng*hr/mL}$ 或 ~ 15500 ~ $\sim 16000\text{ng*hr/mL}$ 、例如, ~ 15500 ~ $\sim 17250\text{ng*hr/mL}$ 、 ~ 16000 ~ $\sim 17250\text{ng*hr/mL}$ 、 ~ 16500 ~ $\sim 17250\text{ng*hr/mL}$ 或 ~ 17000 ~ $\sim 17250\text{ng*hr/mL}$,例如, ~ 16000 ~ $\sim 16250\text{ng*hr/mL}$ 。

[0407] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,每天一次单剂量施用的药物组合物表现出约22301.7312ng*hr/mL以上的平均 AUC_{0-t} ,例如, $\geq 22000\text{ng*hr/mL}$ 、 $\geq 22500\text{ng*hr/mL}$ 、 $\geq 23000\text{ng*hr/mL}$ 、 $\geq 23500\text{ng*hr/mL}$ 或 $\geq 24000\text{ng*hr/mL}$,例如约22000-24250ng*hr/mL之间,例如 $\sim 22000 - \sim 24000\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 22000 - \sim 23500\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 22000 - \sim 23000\text{ng*hr/mL}$ 或 $\sim 22000 - \sim 22500\text{ng*hr/mL}$ 、例如, $\sim 22500 - \sim 24250\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 23000 - \sim 24250\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 23500 - \sim 24250\text{ng*hr/mL}$ 或 $\sim 24000 - \sim 24250\text{ng*hr/mL}$,例如, $\sim 22500 - \sim 23250\text{ng*hr/mL}$ 。

[0408] 在一些实施方式中,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,每天一次单剂量施用的药物组合物表现出约23345.7516ng*hr/mL以上的平均 $AUC_{0-\infty}$,例如, $\geq 22500\text{ng*hr/mL}$ 、 $\geq 23500\text{ng*hr/mL}$ 、 $\geq 24500\text{ng*hr/mL}$ 或 $\geq 25500\text{ng*hr/mL}$,例如,约22500-26000ng*hr/mL之间、例如, $\sim 22500 - \sim 25500\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 22500 - \sim 25000\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 22500 - \sim 24500\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 22500 - \sim 24000\text{ng*hr/mL}$ 或 $\sim 22500 - \sim 23500\text{ng*hr/mL}$ 、例如 $\sim 23000 - \sim 26000\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 23500 - \sim 26000\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 24000 - \sim 26000\text{ng*hr/mL}$ 、 $\sim 24500 - \sim 26000\text{ng*hr/mL}$ 或 $\sim 25000 - \sim 26000\text{ng*hr/mL}$ 、例如 $\sim 23000 - \sim 25500\text{ng*hr/mL}$ 。

[0409] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,每天一次单剂量施用的药物组合物表现出约12小时以上的平均 $t_{1/2}$,例如, ≥ 10 小时、 ≥ 10.5 小时、 ≥ 11 小时、 ≥ 11.5 小时、 ≥ 12 小时、 ≥ 12.5 小时或 ≥ 13 小时,例如约10小时至约13.5小时之间、 $\sim 10 - \sim 13$ 小时、 $\sim 10 - \sim 12.5$ 小时、 $\sim 10 - \sim 12$ 小时、 $\sim 10 - \sim 11.5$ 小时或 $\sim 10 - \sim 11$ 小时,例如 $\sim 10.5 - \sim 13.5$ 小时、 $\sim 11 - \sim 13.5$ 小时、 $\sim 11.5 - \sim 13.5$ 小时、 $\sim 12 - \sim 13.5$ 小时、 $\sim 12.5 - \sim 13.5$ 小时或 $\sim 13 - \sim 13.5$ 小时、例如 $\sim 11.5 - \sim 13$ 小时。

[0410] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,每天一次单剂量施用的药物组合物表现出约0.05以上的平均 $Ke1$,例如 ≥ 0.05 、 ≥ 0.06 、 ≥ 0.07 、 ≥ 0.08 或 ≥ 0.09 ,例如约0.05至约0.09、 $\sim 0.05 - \sim 0.08$ 、 $\sim 0.05 - \sim 0.07$,或 $\sim 0.05 - \sim 0.06$ 、例如, $\sim 0.06 - \sim 0.09$ 、 $\sim 0.07 - \sim 0.09$ 或 $\sim 0.06 - \sim 0.09$ 、例如, $\sim 0.06 - \sim 0.08$ 。

[0411] 在一些方面,本发明提供一种每日一次的控释美西律化合物与药学上可接受的离子交换树脂复合的药物组合物,其中,所述组合物表现出美西律化合物的稳态浓度的量为约0.4-2.5 $\mu\text{g/mL}$,例如,约0.4至约2.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\sim 0.4 - \sim 1.5\mu\text{g/mL}$ 或 $\sim 0.4 - \sim 1.0\mu\text{g/mL}$,例如, $\sim 0.8 - \sim 2.5\mu\text{g/mL}$ 、 $\sim 1.2 - \sim 2.5\mu\text{g/mL}$ 、 $\sim 1.6 - \sim 2.5\mu\text{g/mL}$ 或 $\sim 2.0 - \sim 2.5\mu\text{g/mL}$,例如, $\sim 1.5 - \sim 2.0\mu\text{g/mL}$ 。

[0412] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,该药物组合物相对于NaMuscla®表现出的生物利用度(基于人类受试者每天施用一次后24小时的血浆浓度曲线下面积(AUC))大于或等于市售NaMuscla®的167mg胶囊在空腹和进食条件下每天施用三次的生物利用度。

[0413] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,该药物组合物对于 AUC_{0-24} 表现出约140%的相对生物利用度,例如, $\sim 130\%$ 、 $\sim 135\%$ 、 $\sim 145\%$ 或 $\sim 150\%$ 。

[0414] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组

合物,其中,该药物组合物对于 $C_{\max}$ 表现出约130%的相对生物利用度。

[0415] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,该药物组合物对于 AUC_{0-24} 表现出约105%的相对生物利用度,例如,~90%、~95%、~100%、~110%或~115%。

[0416] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,该药物组合物对于 $C_{\max}$ 表现出约85%的相对生物利用度,例如,~75%、~80%、~90%或~95%。

[0417] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,该药物组合物在进食状态下与空腹状态相比表现出 $C_{\max}$ 和AUC增加。

[0418] 在一些方面,本发明提供包含美西律化合物和至少一种缓释剂的口服控释药物组合物,其中,当与食物一起施用,该药物组合物表现出盐酸美西律的 $C_{\max}$ 增加约40%,例如,~30%、~35%、~45%或~50%,AUC增加约15%,例如,~5%、~10%、~20%或~25%。

[0419] 在一些方面,本文所述的美西律离子交换树脂复合物可以通过用一种或多种缓释剂包衣复合物和/或将颗粒与一种或多种不同的聚合物包衣混合以形成单一组合物而具有的一种或多种释放特性,并将美西律化合物的血浆浓度保持在约0.4-2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$,更优选约0.5-2 $\mu\text{g}/\text{ml}$,例如,约0.4至约2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、~0.4-~1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或~0.4-~1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$,例如,~0.8-~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、~1.2-~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、~1.6-~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或~2.0-~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$,例如,~1.5-~2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0420] 稳定性

[0421] 在一些方面,本发明提供不包含一个或多个公认的监管机构认为不安全的任何一种杂质或杂质总量/总数的药物组合物。在一些方面,本发明提供不包含一个或多个公认的监管机构认为不安全的任何一种降解产物或降解产物的总量的药物组合物。(例如,KOE-5692(即,2,3-二氢-3,9-二甲基-1,4-苯丙氧氮杂卓)是美西律药物产品的环状亚胺杂质(降解产物))。

[0422] 在某些实施方式中,本发明提供具有改善的递送特性的控释液体混悬剂。在一些方面,本发明的组合物在配制或多剂量配置时保持长期稳定。在一些方面,本发明的组合物在环境30°C/75% RH或25°C/60% Rh或40°/75% RH稳定条件下稳定至少约1、 $\geq$ ~2、 $\geq$ ~3、 $\geq$ ~4、 $\geq$ ~5个月,或例如在至少约6个月后是稳定的。在一些方面,本文提供的组合物在至少约1、 $\geq$ ~2、 $\geq$ ~3、 $\geq$ ~4、 $\geq$ ~5后或例如在至少约6个月后,至少实质不含、基本不含或不含任何显著量的杂质。在一些方面,本文提供的组合物在至少约1、 $\geq$ ~2、 $\geq$ ~3、 $\geq$ ~4、 $\geq$ ~5个月后或例如在至少约6个月后,如通过HPLC方法(例如本文简要描述的HPLC方法)测量的,至少实质不含、基本不含或不含任何显著量的杂质。

[0423] 在一些方面,使用HPLC的分析方法来检测本文提供的组合物中的一种或多种杂质。在一些方面,使用Inertsil ODS 3v、250x4.6mm 5 μ 柱并在30°C的柱温和262nm的UV波长下操作。流动相A是例如缓冲液,而流动相B是例如乙腈和甲醇的混合物。样本稀释剂为例如乙酸钠缓冲液、1.5%氯化钙溶液和甲醇的混合物,进样量为10 μL 。流动相梯度(例如,空白、安慰剂和样本的流动相梯度程序)如下表2所示。

[0424] 表2:空白、安慰剂和样本的梯度程序

[0425]	时间(分钟)	%流动相A	%流动相B
	0.0	85	15
	30.0	75	25
	45.0	55	45
	60.0	50	50
	65.0	35	65
	70.0	35	65
	75.0	85	15
	80.0	85	15

[0426] 在一些方面,如本文公开的数据所示,本发明提供的组合物具有高稳定性。在一些方面,当在推荐的储存条件下储存时,在本发明提供的组合物的稳定性研究中没有观察到显著的美西律化合物降解。在一些方面,当在推荐的储存条件下储存商业相关的时间段时,在本发明提供的组合物的稳定性研究中没有观察到显著的美西律化合物降解。

[0427] 其他赋形剂

[0428] 在一些方面,包含药物-树脂复合物的药物组合物还可以包含一种或多种药学上和生理学上可接受的赋形剂。在一些方面,药学上可接受的赋形剂可以是例如本领域中任意数量的公认赋形剂,例如,可表征为填料、粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、助流剂、着色剂、抗粘附剂、分散剂、润滑剂、包衣剂、防腐剂、抗氧化剂、调味剂、甜味剂、吸附剂、溶剂、助溶剂、缓冲剂、螯合剂、粘度赋予剂(粘度调节剂)、表面活性剂、保湿剂、乳化剂等的那些。在一些方面,赋形剂可以是有助于剂型的制造、有助于剂型的性能或两者,但不赋予显著的药物活性(例如,不是活性药物成分(API))的任何药学上可接受的赋形剂。在一些方面,包含药物-树脂复合物的药物组合物可以包含一种或多种药学上可接受的和生理学上合适的载体。在一些方面,组合物的一种或多种组分可以提供多种可检测的或显著的活性,例如,除了一种或多种可检测的或显著的分散活性、粘度调节活性或例如乳化活性之外,单一组分还可以提供例如可检测的或显著的悬浮活性。

[0429] 在一些方面,根据目标施用途建立制剂。可以使用任何公知的公认的制剂技术、组合物载体和组合物赋形剂,只要其是合适的且是本领域理解的即可。适用于本文所述药物组合物的示例性组分可见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.and Lachman,L.,Eds.,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版.(Lippincott Williams&Wilkins1999),其全部内容通过引用并入本文。

[0430] 在一些实施方式中,本文提供的组合物包含适合于可检测地或显著抑制微生物活性的量或足以抑制微生物活性的量(例如,合适的抗微生物浓度)的一种或多种防腐剂。合适的防腐剂包含含汞物质,例如硼酸苯汞(merfen)、硫柳汞等;稳定的二氧化氯;和季铵化合物,例如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和十六烷基氯化吡啶等,以及例如本领域已知的其他药学上可接受的和生理学上合适的防腐剂。

[0431] 在某些方面,本文的组合物包含一种或多种分散剂、粘度调节剂或乳化剂。分散剂

和/或粘度调节剂或乳化剂可以包含例如通过液体介质或造粒方法或共混方法控制药物的扩散和均匀性的材料。在一些实施方式中,这些试剂可以促进包衣或溶蚀性骨架的有效性。在一些方面,示例性的扩散促进剂/分散剂包括,例如,亲水性聚合物、电解质、**Tween®60**或**80**(例如,聚山梨醇酯60或聚山梨醇酯80)、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP;市场上称为**Plasdone®**),以及碳水化合物类分散剂,例如,羟丙基纤维素(例如,HPMC、HPMC-SL和HPMC-L)、羟丙基甲基纤维素(例如,HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M和HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、非结晶纤维素、硅酸铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物(也称作泰洛沙泊)、泊洛沙姆(例如Pluronic**F68®**、**F88®**和**F108®**,为环氧乙烷与环氧丙烷的嵌段共聚物)、泊洛沙胺(Poloxamine)(例如Tetronic**908®**,也称作Poloxamine**908®**,为衍生自环氧丙烷与环氧乙烷依次加成到乙二胺上的四官能嵌段共聚物(BASF Corporation,Parsippany,N.J.))、聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S-630)、聚乙二醇,例如分子量约300至约6000,或约3350至约4000,或约7000至约5400g/mol的聚乙二醇)、藻酸盐(例如海藻酸钠)、树胶(例如黄蓍胶和阿拉伯胶、瓜尔胶,黄原胶(xanthans),包括黄原胶(xanthan gum))、糖类、聚乙氧基化去水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化去水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮、卡波姆、聚乙烯醇(PVA)、壳聚糖及其组合。还可以将增塑剂,例如纤维素或三乙基纤维素用作分散剂。特别适用于例如脂质体分散体和自乳化分散体的分散剂是二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱,来自卵的天然磷脂酰胆碱,来自卵的天然磷脂酰甘油,胆固醇和肉豆蔻酸异丙酯。

[0432] 在一些方面,本文的组合物可以包含例如一种或多种调味剂或甜味剂。在一些方面,可用于本文所述制剂的调味剂和/或甜味剂包括,例如阿拉伯胶糖浆、乙酰舒泛K、埃利坦(alitame)、大茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑醋栗、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃乳、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘果汁混合饮料(citrus punch)、柑橘奶油(citrus cream)、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、环己基氨基磺酸盐(cyclamate)、环己基氨基磺酸盐(cylamate)、葡萄糖、桉油、丁香酚、果糖、水果果汁混合饮料(fruit punch)、姜、甘草酸盐、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、柚子、蜂蜜、异麦芽糖、柠檬、酸橙、柠檬乳、甘草酸一铵(**MagnaSweet®**)、麦芽糖醇、甘露醇、枫糖浆(maple)、药蜀葵、薄荷醇、薄荷奶油、混合的浆果、新橙皮苷DC、纽甜(neotame)、桔子、梨、桃、薄荷、薄荷乳、**Prosweet®**粉、黑莓、根啤酒、朗姆酒、糖精、黄樟油精、山梨糖醇、留兰香、留兰香奶油、草莓、草莓奶油、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰舒泛钾、甘露醇、踝蛋白、斯基醇(sylitol)、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、红橘(tangerine)、非洲竹芋甜素、什锦蜜饯(tutti frutti)、香草、胡桃、西瓜、野黑樱桃、冬青油、木糖醇或这些调味剂组分的任意组合,例如大茴香-薄荷醇、樱桃-大茴香、肉桂-桔子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉油、桔子-奶油、香草-薄荷及其组合和混合物。

[0433] 在一些方面,本发明提供的组合物可以包含一种或多种助悬(悬浮)剂。在一些方面,助悬剂(悬浮剂)可以包含例如,化合物,例如,聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮

K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30、乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、聚乙二醇(例如聚乙二醇可以具有约300至约6000或约3350至约4000或约7000至约5400的分子量)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟甲基纤维素、聚山梨酯-80、羟乙基纤维素、藻酸钠、树胶、例如黄蓍胶和阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶(xanthans, 包括黄原胶)、糖类、纤维素类, 例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨酯-80、藻酸钠、聚乙氧基化去水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化去水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮等。

[0434] 在一些方面, 本发明提供的组合物可以包含一种或多种润滑剂或助流剂。在一些方面, 润滑剂或助流剂是可检测地或显著地防止、减少或抑制材料的粘附或摩擦的化合物。示例性的润滑剂可以包括, 例如硬脂酸、氢氧化钙、滑石、硬脂酰富马酸钠、碳水化合物, 例如矿物油或氢化植物油(**Sterotex®**)、高级脂肪酸及其碱金属和碱土金属盐, 例如铝、钙、镁、锌、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石、蜡、**Stearowet®**、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇(例如, PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇例如Carbowax™、油酸钠、苯甲酸钠、山萘酸甘油酯、聚乙二醇、十二烷基硫酸镁或十二烷基硫酸硫酸钠、胶体二氧化硅例如Syloid™、**Cab-O-Sil®**、淀粉例如玉米淀粉、硅油、表面活性剂等。

[0435] 在一些方面, 本发明提供的药物组合物可以包含载体。在一些方面, 载体可以是液体载体。在一些方面, 载体可以是油基载体。在一些方面, 载体可以是固体载体。在一些方面, 其中, 悬浮有本发明的药物-树脂复合物的载体任选地包含一种或多种本领域熟知的药学上可接受的赋形剂。在一些方面, 示例性成分可以包括, 例如一种或多种甜味剂、防腐剂例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯或其组合; 和一种或多种乳化剂, 例如聚山梨酯80或聚山梨酯60(例如吐温80或吐温60)。在一些方面, 载体可以包含一种或多种增稠剂, 例如瓜尔胶或黄原胶; 一种或多种保湿剂, 例如丙二醇或甘油; 一种或多种调味剂; 一种或多种着色剂; 一种或多种助悬剂; 一种或多种抗絮凝剂; 一种或多种粘度增强剂; 一种或多种润滑剂; 一种或多种遮光剂; 或其任意或全部的组合。

[0436] 相对数量和成分之间的关系

[0437] 在一些方面, 装载到树脂上的药物(例如美西律化合物)的量按重量计可以为装载的美西律树脂颗粒的约10%w/w至约400%w/w, 例如, ~10%w/w-~350%w/w、~10%w/w-~300%w/w、~10%w/w-~250%w/w、~10%w/w-~200%w/w、~10%w/w-~150%w/w、~10%w/w-~100%w/w、~10%w/w-~50%w/w, 例如, ~50%w/w-~400%w/w、~100%w/w-~400%w/w、~150%w/w-~400%w/w、~200%w/w-~400%w/w、~250%w/w-~400%w/w、~300%w/w-~400%w/w或~350%w/w-~400%w/w, 例如, ~20%w/w-~350%w/w、~30%w/w-~300%w/w、~40%w/w-~250%w/w, 例如, ~50%w/w-~200%w/w, 或例如~50%w/w-~100%w/w。

[0438] 在一些方面, 可用于本发明实践的离子交换树脂包含按重量计约10%w/w至约95%w/w的本发明的美西律离子交换树脂复合物, 例如~10%w/w-~90%w/w、~10%w/w-~80%w/w、~10%w/w-~70%w/w、~10%w/w-~60%w/w、~10%w/w-~50%w/w、~10%w/w-~40%w/w、~10%w/w-~30%w/w、~10%w/w-~20%w/w或例如~20%w/w-~95%w/w、~30%w/w-~95%w/w、~40%w/w-~95%w/w、~50%w/w-~95%w/w、~60%w/w-~95%w/w、~70%w/w-~95%w/w、~80%w/w-~95%w/w, 或例如~90%w/w-~95%w/w。

[0439] 在一些方面,包衣前树脂上的药物的药物装载量按重量计为约20%w/w至约100%w/w,例如,~30%w/w-~100%w/w、~40%w/w-~100%w/w、~50%w/w-~100%w/w、~60%w/w-~100%w/w、~70%w/w-~10%w/w、~80%w/w-~100%w/w、~90%w/w-~100%w/w,或例如约100%w/w。如本文其他部分所述,在一些方面,本领域技术人员可以根据目标偏好选择性地增加或减少装载在树脂颗粒上的药物量以改变药物释放特性。在一些方面,选择性地改变装载在树脂颗粒上的药物量导致实现期望的体内血浆浓度特性。

[0440] 在一些方面,组合物包含的药物(例如美西律化合物,例如美西律盐)与离子交换树脂的比例为约1:0.25至约1:10,例如,~1:0.25-~1:9、~1:0.25-~1:8、~1:0.25-~1:7、~1:0.25-~1:6、~1:0.25-~1:5、~1:0.25-~1:4、~1:0.25-~1:3、~1:0.25-~1:2或~1:0.25-~1:1、例如,~1:0.5-~1:10、~1:0.75-~1:10、~1:1-~1:10、~1:2-~1:10、~1:3-~1:10、~1:4-~1:10、~1:5-~1:10、~1:6-~1:10、~1:7-~1:10、~1:8-~1:10或~1:9-~1:10,例如约1:0.25至约1:5,例如~1:0.5-~1:4、~1:0.75:~1:3或例如~1:1。

[0441] 在一些方面,包衣的美西律离子交换树脂复合物颗粒的缓释剂的存在量为包含包衣复合物的组合物的总重量的约5%w/w至约30%w/w,例如,量为包含包衣复合物的组合物的总重量的5%w/w-~25%w/w、~5%w/w-~20%w/w、~5%w/w-~15%w/w或~5%w/w-~10%w/w,例如,~10%w/w-~30%w/w、~15%w/w-~30%w/w、~20%w/w-~30%w/w或例如~25%w/w-~30%w/w,例如,~10%w/w-~25%w/w。

[0442] 在一些方面,组合物包含一种或多种缓释剂,例如羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素或其组合,其中,羟丙基甲基纤维素与乙基纤维素的比例在约30:70(1:2.3)和约0:100之间,例如,25:75(1:3)至约95:05(1:0.05)。

[0443] 在一些方面,聚苯乙烯磺酸钾(Amberlite IRP 69)的存在量为总组合物的约20%w/w至约85%w/w,例如,~40%w/w-~85%w/w、~50%w/w-~85%w/w、~60%w/w-~85%w/w、~70%w/w-~85%w/w或~30%w/w-~80%w/w、~40%w/w-~80%w/w、~50%w/w-~80%w/w、~60%w/w-~80%w/w或~70%w/w-~80%w/w,例如的~35%w/w-~80%w/w、~40%w/w-~70%w/w、~45%w/w-~60%w/w、~45%w/w-~55%w/w,或例如约50%w/w。

[0444] 在一些方面,缓释的第一包衣剂,例如,包衣1剂,例如,羟丙基甲基纤维素(例如,3mPa至4000mPa羟丙基甲基纤维素)的存在量为总组合物的约1.7%w/w至约1.9%w/w,例如~1.75%w/w-~1.9%w/w、~1.8%w/w-~1.9%w/w或~1.85%w/w-~1.9%w/w、例如~1.7%w/w-~1.85%w/w、~1.7%w/w-~1.8%w/w、~1.7%w/w-~1.75%w/w、例如~1.8%w/w。

[0445] 在一些方面,缓释的第二包衣剂,例如,包衣2剂,例如,包含存在量为约0.4%w/w至约2.6%w/w的羟丙基甲基纤维素(例如,3mPa至4000mPa的羟丙基甲基纤维素)、存在量为约3.3%w/w至约7.8%w/w的乙基纤维素(例如,3mPa至330mPa的乙基纤维素)以及存在量为约0.2%w/w至约0.6%w/w的柠檬酸三乙酯。在一些方面,这类第二包衣包含量为总组合物的约例如0.4%w/w-2.6%w/w的羟丙基甲基纤维素,例如,~0.4%w/w-~2.5%w/w、~0.4%w/w-~2%w/w、~0.4%w/w-~1.5%w/w、~0.4%w/w-~1%w/w、例如~0.5%w/w-~2.6%w/w、~1%w/w-~2.6%w/w、~1.5%w/w-~2.6%w/w或~2%w/w-~2.6%w/w,例如~1%w/w-~2%w/w。在一些方面,这类第二包衣包含量为总组合物的约3.3%w/w至约

7.8%w/w的乙基纤维素,例如,~3.3%w/w~7.5%w/w、~3.3%w/w~7%w/w、~3.3%w/w~6.5%w/w、~3.3%w/w~6%w/w、~3.3%w/w~5.5%w/w、~3.3%w/w~5%w/w、~3.3%w/w~4.5%w/w、~3.3%w/w~4%w/w或~3.3%w/w~3.5%w/w、例如~3.5%w/w~7.8%w/w、~4%w/w~7.8%w/w、~4.5%w/w~7.8%w/w、~5%w/w~7.8%w/w、~5.5%w/w~7.8%w/w、~6%w/w~7.8%w/w、~6.5%w/w~7.8%w/w、~7%w/w~7.8%w/w或~7.5%w/w~7.8%w/w、例如~4%w/w~7%w/w。在一些方面,这类第二包衣包含量为总组合物的约0.2%w/w-约0.6%w/w的柠檬酸三乙酯,例如,~0.2%w/w~0.55%w/w、~0.2%w/w~0.5%w/w、~0.2%w/w~0.45%w/w、~0.2%w/w~0.4%w/w、~0.2%w/w~0.35%w/w、~0.2%w/w~0.3%w/w、~0.2%w/w~0.25%w/w,例如,~0.25%w/w~0.6%w/w、~0.3%w/w~0.6%w/w、~0.35%w/w~0.6%w/w、~0.4%w/w~0.6%w/w、~0.45%w/w~0.6%w/w、~0.5%w/w~0.6%w/w或~0.55%w/w~0.6%w/w、例如~0.3%w/w~0.5%w/w。

[0446] 在一些方面,分散片组合物包含存在量为总组合物的约60%w/w至约70%w/w的缓释包衣美西律化合物(例如,盐酸美西律,例如,HCl美西律树脂酸盐),例如,~60%w/w~68%w/w、~60%w/w~66%w/w、~60%w/w~64%w/w、~60%w/w~62%w/w、例如~62%w/w~70%w/w、~64%w/w~70%w/w、~66%w/w~70%w/w或~68%w/w~70%w/w、例如~62%w/w~68%w/w或例如~62%w/w~65%w/w。

[0447] 在一些方面,组合物包含存在量为组合物的约3%w/w至约6%w/w的交联聚维酮(crosspovidone或cross povidone),例如,~3%w/w~5.5%w/w、~3%w/w~5%w/w、~3%w/w~4.5%w/w、~3%w/w~4%w/w或~3%w/w~3.5%w/w,例如~3.5%w/w~6%w/w、~4%w/w~6%w/w、~4.5%w/w~6%w/w、~5%w/w~6%w/w或~5.5%w/w~6%w/w,例如~4%w/w~5%w/w。

[0448] 在一些方面,组合物包含存在量为约10%w/w和约15%w/w之间的微晶纤维素,例如,~10%w/w~14%w/w、~10%w/w~13%w/w、~10%w/w~12%w/w、~10%w/w~11%w/w或例如,~11%w/w~15%w/w、~12%w/w~15%w/w、~13%w/w~15%w/w、~14%w/w~15%w/w、例如,~12%w/w~15%w/w或~13%w/w~15%w/w。

[0449] 在一些方面,组合物包含量为总组合物的约0.5%w/w至约2%w/w的胶体二氧化硅,例如,~0.5%w/w~1.5%w/w或~0.5%w/w~1%w/w、例如~1%w/w~2%w/w或~1.5%w/w~2%w/w,例如~0.8%w/w~1.2%w/w。

[0450] 在一些方面,组合物包含量为总组合物的约1%w/w至约5%w/w的三氯蔗糖,例如,~1%w/w~4%w/w、~1%w/w~3%w/w或~1%w/w~2%w/w、例如~2%w/w~5%w/w、~3%w/w~5%w/w或~4%w/w~5%w/w、例如约2%w/w至3%w/w。

[0451] 在一些方面,组合物包含量为总组合物的约1%w/w至约5%w/w的调味剂(例如草莓调味剂),例如,~1%w/w~4%w/w、~1%w/w~3%w/w或~1%w/w~2%w/w、例如~2%w/w~5%w/w、~3%w/w~5%w/w或~4%w/w~5%w/w,例如约2%w/w至3%w/w。

[0452] 在一些方面,组合物包含量为约10%w/w至约15%w/w的微晶纤维素,例如,~10%w/w~14%w/w、~10%w/w~13%w/w、~10%w/w~12%w/w、~10%w/w~11%w/w或例如~11%w/w~15%w/w、~12%w/w~15%w/w、~13%w/w~15%w/w、~14%w/w~15%w/w、例如~12%w/w~15%w/w或~13%w/w~15%w/w或例如~12%w/w~13%w/w

W。

[0453] 在一些方面,组合物含量为总组合物的约0.2%w/w至约5%w/w的硬脂酸镁,例如~0.2%w/w-~4%w/w、~0.2%w/w-~3%w/w或~0.2%w/w-~2%w/w、例如~0.4%w/w-~5%w/w、~0.6%w/w-~5%w/w或~0.8%w/w-~5%w/w、例如约0.4%w/w至3%w/w、0.6%w/w至2%w/w或例如0.8%w/w至1.2%w/w。

[0454] 排除/排除要素

[0455] 在一个实施方式中,本发明提供一种每12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时时段施用不超过一次的控释药物组合物,其包含药物,例如美西律化合物,其中,该组合物不包含存在于NaMuscla®中的至少一种成分,例如不包含一种以上、两种以上、三种以上、四种以上,或例如5种以上存在于NaMuscla®的成分。此处或本文其他地方的“NaMuscla®”或“批准的速释美西律组合物”是指已批准的欧洲药品管理局产品编号为EMA/831802/2018的药品,其在2016年7月21日获得了首次授予的在整个欧盟有效的上市授权;该产品于2014年11月19日被指定为孤儿药产品EU/3/14/1353;截至本申请日,该产品在欧洲标记为NaMuscla®,或其任何组合。

[0456] 在一个实施方式中,本发明提供一种每约12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时或24小时时段施用不超过一次的控释药物组合物,其包含药物,例如美西律化合物,其中,所述组合物不包含Mexitil中的至少一种成分,例如不包含一种以上、两种以上、三种以上、四种以上,或者例如5种以上存在于Mexitil中的成分。此处或本文其他地方的“Mexitil”或“批准的商品化盐酸美西律产品”是指在提交本公开之前,例如,截至1985年12月31日、2020年12月31日或2021年12月31日,由FDA根据NDA#018873和商标Mexitil®批准并以该注册商标在美国销售的药品,由Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals持有;最初于1985年12月30日获得批准,或者根据相同NDA销售的其他产品。

[0457] 表1(下表)中提供示例性的目标组合物(例如,产品)概况特征。在一些方面,本文提供的组合物包含表1中提供的一种以上、两种以上、三种以上、4种以上或全部5种这样的特征。在一些方面,表1提供本发明提供的组合物的一种或多种示例性的缓释特征,本发明提供的组合物的一种或多种示例性的药代动力学特征,或其组合。

[0458] 表1:目标产品特征

[0459]

TPP 要素	目标
(a) 比较物	NaMuscla® Cap 167 mg (Lupin) TID
(b) PK 研究类型	空腹单剂量；食物效应和稳态
(c) 口服 BA	相对于速释 NaMuscla®胶囊 200 mgTID 施用，在 24 小时 QD/12-小时 BID 的口服 BA 为 80%-90%； 观察目标： 24 小时内可比较的 AUC 24 小时时的 $C_{min} > 0.5 \mu\text{g/mL}$，或>稳态下 IR 给药的 C_{min} $C_{max ss}$: 稳态下 IR 给药的 C_{max} 的 80-120% 稳态下 C_{max}/C_{min} 比值尽可能低 在稳定状态下 – 血液水平在 0.5 至 $2\mu\text{g/mL}$ 之间
(d) Tmax	适合提供 24 小时覆盖(基于 QD/BID 给药)且相对于 NaMuscla®胶囊(Cap) 167 mg 的 TID 施用 80-90%的相对 BA。
稳定性和保质期	在 40°C/75%RH 下储存 6 个月后，达到标签声称的 90-110%，在长期储存条件下提供的预计保质期为 18-24 个月。(测定、RS、水含量和溶解度的稳定性测试)

[0460] 一方面,本发明提供包含与药学上可接受的离子交换树脂复合的美西律化合物的药物组合物,其中,该组合物的特征在于控释美西律化合物组合物,缓释美西律化合物组合物或两者。速释美西律组合物,例如NaMuscla®,通常提供持续约6-8小时之间的治疗效果,例如不超过约6小时、不超过约7小时或例如通常不超过约8小时。因此,在一些方面,本文所述的缓释美西律化合物组合物或控释美西律化合物组合物的特征在于,美西律的治疗有效血浆水平持续至少约10小时至至少约24小时,例如 $\geq \sim 12$ 小时、 $\geq \sim 14$ 小时、 $\geq \sim 16$ 小时、 $\geq \sim 18$ 小时、 $\geq \sim 20$ 小时、 $\geq \sim 22$ 小时或例如 $\geq \sim 24$ 小时。在一些方面,本文提供的组合物的释放特性允许每天施用组合物不超过约两次或不超过约一次,例如仅一次或两次。在一些方面,本文的组合物每天施用不超过一次。

[0461] 使用方法

[0462] 在一些方面,本发明提供一种调节钠通道的方法。在一些方面,本发明阻断了状态依赖性(失活的钠通道)。在一些方面,本发明提供调节钠通道的方法,其中,与钠通道的利

多卡因调节相比,钠通道表现出可检测的或显著更慢的恢复时间。在一些方面,本发明提供通过增强钠通道的快速失活从而调节钠通道的方法,导致使用依赖性钠通道阻断。在一些方面,本发明提供通过前述效应中的任一项来调节钠通道的方法,同时也没有表现出对氯通道的任何明显的、例如可检测的或显著的效应。在一些方面,本文提供的方法可以包括使用本文描述的任何一种或多种组合物。在一些方面,本文提供的方法可以包括使用通过本文描述的任何一种或多种方法生产的本文描述的任何一种或多种组合物。

[0463] 不良事件

[0464] 如上文所述,本文描述的组合物可以可检测地或显著地降低、限制或例如消除与美西律速释组合物的多次给药相关的不期望的副作用,其包括心脏和GI相关的不期望的副作用(例如,据报道与 NaMuscla®使用相关的那些,例如,在一份或多份NaMuscla®监管文件、产品标签或一份或多份适当的对照研究中报告的)。

[0465] 在一些方面,本文所述的组合物可检测地或显著地降低与多剂量施用美西律速释组合物相关的一种或多种副作用,例如可检测地或显著地降低一种或多种心脏相关作用,和/或可检测地或显著地降低一种或多种GI相关作用。

[0466] 在一些方面,当与目前上市的每天施用三次的治疗(例如,用 NaMuscla®治疗)相比时,本文描述的组合物可以表现出可检测地较低或显著较少的不良事件(特别是与心脏和胃肠道不良事件相关的不良事件)。

[0467] 依从性

[0468] 在一些方面,与每天或例如每12小时、每18小时或每24小时需要两次以上或三次以上的剂量的美西律化合物组合物相比,本文描述的组合物可检测地或显著地改善患者依从性。

[0469] 在一些方面,本文描述的组合物可检测地或显著地改善个体水平、群体水平或两者的患者依从性。在一些方面,在群体水平上,例如在肌强直患者群体内,本文描述的组合物表现出由于美西律化合物的单次给药而导致的可检测的或显著升高的药物依从性,相关的一种或多种心脏不良事件的降低、相关的一种或多种GI相关不良事件的降低或其组合。

[0470] 生产方法

[0471] 在一个方面,本发明提供制备每日一次控释分散片的方法,该分散片包含美西律化合物-树脂复合物形式的美西律化合物和药学上可接受的离子交换树脂以及至少一个控释包衣层,该包衣层至少包封了存在于组合物中的各个复合物的至少一部分、所有复合物的至少一部分,或者两者,从而控制美西律化合物的释放。

[0472] 在一些方面,本发明提供制造本文所述的组合物的方法。在一些方面,本发明提供一种制造方法(例如,工序),其中,将离子交换树脂颗粒在掺入聚合物体系之前装载药物以形成药物树脂复合物,其进一步被缓释聚合物包衣以形成控释药物树脂复合物。

[0473] 在一些方面,本发明提供通过本文描述的任何工序(例如本文描述的生产方法)制造的产品。

[0474] 应用、实施方式或原理的示例

[0475] 以下提供应用、实施方式或原理的实施例(“实施例”)以帮助读者进一步理解本发明的各个方面或与实践本发明的各个方面相关的原理。以下实施例中使用/描述的任何特定材料、方法、步骤和条件及其任何结果仅旨在进一步说明本发明的各个方面。这些实施例

反映了本发明的示例性实施方式,并且此类实施例的具体方法、发现、原理及其通常含义可以与本公开的任何其他部分相结合。然而,读者应当理解,本发明不限于这些实施例或其任何部分。

[0476] 实施例1:制备未包衣的美西律离子交换树脂复合物的方法

[0477] 以下非限制性实施例示出了本发明的优选组合物。所述实施例基于重量体积比(w/v)制备。

[0478] 通过首先在搅拌下将盐酸美西律溶解在纯化水中,而制备美西律离子交换树脂复合物。接下来,通过连续搅拌18小时至20小时将聚苯乙烯磺酸钠(Amberlite IRP 69)分散到溶液中。然后使分散液在搅拌后沉降以倾析上清液。倾析上清液后,在持续搅拌适当时间的同时加入足量的水以形成浆料。浆液经325目过滤,在流化床干燥器中风干30分钟,然后在入口温度为60℃的条件下干燥直至获得LOD NMT 4.0%,从而最终形成美西律离子交换树脂复合物。

[0479] 组合物A、B、C和D的美西律离子交换树脂比例和离子交换树脂上装载的美西律百分比列于表2(下表)中。

[0480] 表2:美西律离子交换树脂比例和离子交换树脂上装载的美西律的百分比

组合物	A	B	C	D
药物树脂比例	1: 0.5	1: 1	1: 2	1: 5
	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
盐酸美西律	66.67	50.00	33.33	16.67
聚苯乙烯磺酸钾(Amberlite IRP 69)	33.33	50.00	66.67	83.33
纯化水	q.s	q.s	q.s	q.s
总计	100.00	100.00	100.00	100.00
%载药量	200	100	50	20

[0482] 在37℃±0.5℃下,在USP IV型溶解装置、8mL/分钟、6g珠粒、0.1N HCl中对示例性的未包衣的美西律离子交换树脂复合物进行了溶解度研究,其数据列于表3中(下表)。溶解度研究的基本条件包括本领域已知的那些条件。

[0483] 表3:在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、0.1N HCl、37℃±0.5℃下,对未包衣的美西律离子交换树脂复合物的溶解度研究。

组合物	A	B	C	D
时间(小时)	%CDR	%CDR	%CDR	%CDR
0	0	0	0	0
0.5	27	33	17	9
1	42	52	32	15
2	57	69	50	26
3	65	79	62	37

4	70	87	72	46
5	73	91	79	54
6	75	95	84	61
8	78	99	91	71
10	80	102	96	79
12	81	104	98	84

[0485] *%CDR: 累积药物释放率%

[0486] 如表3(上表)所示,组合物B和组合物D表现出溶解特性,其中,药物树脂比例组成平均分别为1:1和1:15。如表3(上表)进一步所示,组合物A和组合物D表现出溶解特性,其中,在测试条件下在12小时后平均分别约81%和84%的全体各组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出以下溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(6小时后剩余至少约15%,例如剩余10%-50%,例如剩余约5%至约40%,8小时后剩余至少1%,例如剩余1%至30%,在大多数情况下至少约10%;12小时后,大多数情况下至少约1%,例如2%至20%)。

[0487] 对组合物A、B、C和D进行了测定,数据列于表4中(下表)。测定的基本条件包括通过配备有UV/PDA检测器的HPLC进行测试。

[0488] 表4:组合物A、B、C和D的测定%

组合物	A	B	C	D
测定%	82.2	101.7	103.4	95.2

[0490] 在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型装置、8mL/分钟、6g珠粒、pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中对示例性的未包衣的美西律离子交换树脂复合物进行了第二次溶解度研究,其数据列于表5中(下表)。

[0491] 表5:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、pH 5.0的乙酸盐缓冲介质下,对未包衣的美西律离子交换树脂复合物的溶解度研究。

组合物	B
时间(小时)	%CDR
0	0
0.5	16
1	28
2	46
3	59
4	68
5	75
6	80
8	88
10	93
12	96

[0493] *%CDR: 累积药物释放率%

[0494] 如表5(上表)所示,组合物B表现出溶解特性,其中,在测试条件下在pH 5.0下在8

小时后平均约88%的总组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出这样的溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(6小时后剩余至少约20%,8小时后剩余至少12%;12小时后,剩余至少约4%)。

[0495] 在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型装置、8mL/分钟、6g珠粒、pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中对示例性的未包衣的美西律离子交换树脂复合物进行了第三次溶解度研究,其数据列于表6中(下表)。

[0496] 表6:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型、8mL/分钟、6g珠子、pH 6.8的磷酸盐缓冲介质下,对未包衣的美西律离子交换树脂复合物的溶解度研究。

时间(小时)	组合物B%CDR
0	0
0.5	34
1	57
2	81
3	91
4	96
5	99
6	100
8	100
10	100
12	100

[0498] *%CDR: 累积药物释放率%

[0499] 如表6(上表)所示,组合物B表现出溶解特性,其中,在测试条件下在pH 6.8下在4小时后平均约96%的总组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出这样的溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(2小时后剩余至少约20%,3小时后剩余至少10%;4小时后,剩余至少约4%)。

[0500] 实施例2:使用流化床加工器对美西律离子交换树脂复合物进行缓释包衣的方法。

[0501] 该实施例示出了使用流化床加工器对示例性美西律离子交换树脂复合物进行缓释包衣的方法。

[0502] 步骤1:在持续搅拌的同时,将羟丙基甲基纤维素溶解在足量的水和/或异丙醇中。

[0503] 步骤2:将美西律离子交换树脂装载到流化床加工器中并施涂包衣溶液直至达到所需的重量。

[0504] 步骤3:然后,在搅拌下将羟丙基甲基纤维素分散在异丙醇中,加入二氯甲烷,持续搅拌直至获得澄清溶液。

[0505] 步骤4:在上述溶液中加入乙基纤维素和柠檬酸三乙酯,搅拌直至形成澄清溶液。

[0506] 步骤5:在流化床加工器中用步骤4的包衣溶液对从步骤2获得的包衣的美西律离子交换树脂复合物再次包衣,直至达到期望的包衣重量。最后,将包衣的美西律离子交换树脂复合物干燥直至LOD不超过4.0%,并通过合适的筛子或筛网进行筛分。

[0507] 用于提供缓释美西律离子交换树脂复合物的包衣浓度列于表7(下表)中。

[0508] 表7:用于提供缓释美西律离子交换树脂复合物的包衣浓度

[0509]

组合物	E	F	G	H	I
	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w	% w/w
药物-树脂复合物	93.37	89.13	93.37	89.13	87.54
包衣 1					
羟丙基甲基纤维素 (3 mPa 至 4000 mPa)	1.87	1.78	1.87	1.78	1.75
IPA	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
水	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
包衣 2					
羟丙基甲基纤维素(3 mPa 至 4000 mPa)	1.13	2.16	0.45	0.86	2.54
乙基纤维素(3 mPa 至 330 mPa)	3.39	6.48	4.07	7.77	7.63
柠檬酸三乙酯	0.24	0.45	0.24	0.45	0.54
IPA	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
DCM	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
总计	100	100	100	100	100

[0510] 在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、0.1N HCl中对包衣的药物树脂复合物进行溶解度研究,其数据列于表8中(下表)。

[0511] 表8:在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、0.1N HCl、温度 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下对包衣的药物树脂复合物的溶解度研究。

[0512]

组合物	E	F	G	H	I
测定%	-	102.8	-	99.7	-
时间(小时)	%CDR	%CDR	%CDR	%CDR	%CDR
0	0	0	0	0	0
0.5	24	19	12	11	8
1	40	34	24	21	16
2	55	58	42	36	27
3	63	72	54	46	35
4	69	80	63	54	41
5	74	84	69	61	46
6	78	88	73	66	51
8	83	92	79	73	57
10	87	95	83	78	61
12	90	97	86	82	65

[0513] *%CDR: 累积药物释放率%

[0514] 如表8(上表)所示,组合物E和组合物F显示出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后平均分别约83%和92%的总组合物溶解。如表8进一步所示,组合物G和组合物H显示出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后平均分别约79%和73%的总组合物溶解。此外,如表8所示,组合物I显示出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后平均约57%的总组合物溶解。值得注意的是,如表8所示,组合物I表现出溶解特性,其中,在测试条件下在12小时后平均约65%的总组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出以下溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(6小时后剩余至少约35%,例如剩余约16%至约50%,8小时后剩余至少25%,例如剩余10%至40%,在大多数情况下至少约30%;12小时后,至少约15%,例如5%至35%)。

[0515] 在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、pH 5.0的乙酸盐缓冲介质中对包衣的药物树脂复合物进行了第二次溶解度研究,其数据列于表9中(下表)。

[0516] 表9:在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、pH 5.0的乙酸盐缓冲介质下,对包衣的药物树脂复合物的溶解度研究

[0517]	时间(小时)	组合物F%CDR	组合物H%CDR
	0	0	0
	0.5	12	7
	1	20	13
	2	33	21
	3	42	28
	4	50	34
	5	56	38
	6	60	42
	8	67	49
	10	72	54
	12	77	59

[0518] *%CDR: 累积药物释放率%

[0519] 如表9(上表)所示,组合物F和组合物H显示出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后在pH 5.0下平均分别约67%和49%的总组合物溶解。如表9进一步所示,组合物F和组合物H显示出溶解特性,其中,在测试条件下在pH 5.0下在12小时后平均分别约77%和59%的总组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出以下溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(6小时后剩余至少约45%,例如剩余约40%至约58%,8小时后剩余至少40%,例如剩余30%至50%;12小时后,在大多数情况下至少约35%,例如35%至45%)。

[0520] 在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、pH 6.8的磷酸盐缓冲介质中对包衣的药物树脂复合物进行了第三次溶解度研究,其数据列于表10中(下表)。

[0521] 表10:在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、pH 6.8的磷酸盐缓冲介质、 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的温度下,对包衣的药物树脂复合物的溶解度研究

[0522]	时间(小时)	组合物F%CDR	组合物H%CDR
--------	--------	----------	----------

0	0	0
0.5	19	13
1	32	22
2	48	33
3	58	41
4	65	48
5	70	53
6	74	57
8	80	64
10	85	69
12	88	73

[0523] *%CDR: 累积药物释放率%

[0524] 如表10(上表)所示,组合物F和组合物H显示出溶解特性,其中,在测试条件下在pH 6.8下在8小时后平均分别约80%和64%的总组合物溶解。如表10进一步所示,组合物F和组合物H显示出溶解特性,其中,在测试条件下在pH 6.8下在12小时后平均分别约88%和73%的总组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出以下溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(6小时后剩余至少约35%,例如剩余约30%至约45%,8小时后剩余至少30%,例如剩余20%至35%;12小时后,在大多数情况下至少约20%,例如15%至25%)。

[0525] 实施例3:制作用于口服混悬剂的干粉的方法

[0526] 本实施例示出了制作用于口服混悬剂的干粉的方法。

[0527] 步骤-1:将蔗糖(部分量)与助悬剂和粘度调节剂(羟丙基纤维素,或微晶纤维素和羧甲基纤维素钠或瓜尔胶或黄原胶或羧甲基纤维素钠或聚维酮的喷雾干燥共混物)混合并通过40目筛过筛。

[0528] 步骤2:将对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和部分量的蔗糖一起通过40目筛过筛。

[0529] 步骤3:将胶体二氧化硅或微晶纤维素或淀粉或滑石或三氯蔗糖或阿斯巴甜与部分量的蔗糖共同通过40目筛过筛。

[0530] 步骤4:此外,将调味剂和部分量的蔗糖共同通过40目筛过筛。

[0531] 步骤5:将步骤1的内容物与步骤4混合。

[0532] 步骤6:向步骤5加入包衣的美西律离子交换树脂复合物并共混。

[0533] 步骤7:将步骤6的内容物填充到小袋(单位剂量或多剂量)或填充到瓶(单位剂量或多剂量)中。

[0534] 实施例4:复水口服混悬剂(constituted oral suspension)的制作工序:

[0535] 该实施例示出了制作复水口服混悬剂的工序。

[0536] 在搅拌下将微晶纤维素和羧甲基纤维素钠共混物作为助悬剂添加到水中,然后在搅拌下添加蔗糖。随后加入防腐剂、调味剂和甜味剂。将实施例2中获得的包衣药物树脂复合物加入其中并进行搅拌。将最终内容物装入小袋或瓶子中(单位剂量或多剂量)。

[0537] 混悬剂组合物1(TI)的成分和各自的%w/w列于表11(下表)中。

[0538] 表11:混悬剂组合1 (T1)

[0539]	成分	% w/w
	药物-树脂复合物	45.20
	包衣1	
	羟丙基甲基纤维素	0.90
	IPA	q.s.
	水	q.s.
	包衣2	
	羟丙基甲基纤维素	1.09
	乙基纤维素 (7Cps)	3.28
	柠檬酸三乙酯	0.23
	IPA	q.s.
	DCM	q.s.
	混悬剂基质	
	CMC钠-MCC共混物	2.82
	蔗糖	16.95
	玉米淀粉	9.04
	羟丙基纤维素	4.52
	蔗糖	11.10
	三氯蔗糖	1.69
	草莓调味剂	1.13
	胶体二氧化硅	1.69
	对羟基苯甲酸甲酯	0.28
	对羟基苯甲酸丙酯	0.06
	总计	100.00

[0540] 在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、0.1N HCl中对混悬剂组合1 (T1) 进行了溶解度研究,其数据列于表12中(下表)。

[0541] 表12:在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、0.1N HCl、温度为 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 对混悬剂组合1 (T1) 的溶解度研究。

[0542]	时间(小时)	% CDR
	0	0
	0.5	10
	1	18
	2	30
	3	38
	4	44
	5	49
	6	53
	8	59

10	64
12	67
14	70
16	73
18	75
20	77
24	81

[0543] *%CDR: 累积药物释放率%

[0544] 如表12进一步所示,混悬剂组合物1 (T1) 表现出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后平均约59%的总混悬剂组合物溶解。如表12进一步所示,混悬剂组合物表现出溶解特性,其中,在测试条件下在24小时后平均约81%的总混悬剂组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出这样的溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(6小时后剩余至少约50%,16小时后剩余至少30%;24小时后,剩余至少约20%)。

[0545] 正如本研究 and 上述研究结果所进一步举例说明的那样,本发明提供用于制备可能对治疗群体有利的组合物的各种形式和方法。

[0546] 实施例5:稳定性研究

[0547] 该实施例示出了许多稳定性研究。

[0548] 混悬剂组合物1 (T1) 的稳定性研究:将样本保存1个月、3个月和6个月进行稳定性研究。随后进行%测定和降解产物研究以评估样本的稳定性。以下提供40°C/75% RH和30°C/75% RH条件下的稳定性研究的详细信息。

[0549] 在40°C/75% RH下使用Alu小袋进行稳定性研究,其数据列于表13(下表)中。稳定性研究的基本条件包含本领域已知的那些条件。

[0550] 表13:稳定性研究——40°C/75% RH,使用Alu小袋

测试	初始	1 个月	3 个月	6 个月
测定%	102.8	104.9	102.7	99.3
降解产物				
[0551] KOE 5692 CL	0.01	0.01	0.01	0.01
单一最大未知杂质	未检测到	未检测到	未检测到	未检测到
“总降解产物”	0.01	0.01	0.01	0.01

[0552] 上述结果证明本发明的制剂在这些条件下在相当长的时间内是稳定的。根据这些数据,本领域普通技术人员可以发现最小损失小于约5%,例如小于约1%。

[0553] 在30°C/75% RH下使用Alu小袋进行了第二次稳定性研究,其数据列于表14(下表)中。

[0554] 表14:稳定性研究——30°C/75% RH,使用Alu小袋

[0555]	测试	初始	3 个月	6 个月
	测定%	102.8	100.4	101.2
	降解产物			
	KOE 5692 CL	0.01	0.01	0.01
	单一最大未知杂质	未检测到	未检测到	未检测到
	“总降解产物”	0.01	0.01	0.01

[0556] 上述结果证明本发明的制剂在这些条件下在相当长的时间内是稳定的。根据这些数据,本领域普通技术人员可以发现最小损失小于约5%,例如小于约1%。

[0557] 在40℃/75% RH下使用玻璃瓶进行了第三次稳定性研究,其数据列于表15(下表中)。

[0558] 表15:稳定性研究——40℃/75% RH,使用玻璃瓶

[0559]	测试	初始	1 个月	3 个月	6 个月
	测定%	102.8	99.4	101	100
	降解产物				
	KOE 5692 CL	0.01	0.01	0.01	0.01
	单一最大未知杂质	未检测到	未检测到	未检测到	未检测到
	“总降解产物”	0.01	0.01	0.01	0.01

[0560] 上述结果证明本发明的制剂在这些条件下在相当长的时间内是稳定的。根据这些数据,本领域普通技术人员可以发现最小损失小于约5%,例如小于约1%。

[0561] 在30℃/75% RH下使用玻璃瓶进行了第四次稳定性研究,其数据列于表16(下表中)。

[0562] 表16:稳定性研究——30℃/75% RH,使用玻璃瓶

[0563]	测试	初始	3 个月	6 个月
	测定%	102.8	100.8	98.6
	降解产物			
	KOE 5692 CL	0.01	0.01	0.01
	单一最大未知杂质	未检测到	未检测到	未检测到
	“总降解产物”	0.01	0.01	0.01

[0564] 上述结果证明本发明的制剂在这些条件下在相当长的时间内是稳定的。根据这些数据,本领域普通技术人员可以发现最小损失小于约5%,例如小于约1%。

[0565] 混悬剂组合物2(T2)的成分和各自的%w/w列于表17(下表)中。

[0566] 表17:混悬剂组合物2(T2)

[0567]

成分	%w/w
药物-树脂复合物	45.20
包衣1	
羟丙基甲基纤维素	0.90
IPA	q.s.
水	q.s.
包衣2	
HPMC E 5LV	0.44
乙基纤维素(7Cps)	3.94
柠檬酸三乙酯	0.23
IPA	q.s.
DCM	q.s.
混悬剂基质	
CMC钠-MCC共混物	2.82
蔗糖(300目通过)	16.95
玉米淀粉	9.04
羟丙基纤维素	4.52
蔗糖	11.10
三氯蔗糖	1.69
草莓调味剂	1.13
胶体二氧化硅	1.69
对羟基苯甲酸甲酯	0.28
对羟基苯甲酸丙酯	0.06
总计	100.00

[0568] 实施例6:溶解度研究

[0569] 该实施例示出了许多溶解度研究。

[0570] 在37°C±0.5°C下,在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒下对混悬剂组合物2(T2)进行了溶解度研究,其数据列于表18中(下表)。

[0571] 表18在USP IV型、8mL/分钟、6g珠粒、37°C±0.5°C、0.1N HCl;pH 5.0的乙酸盐缓冲液和pH 6.8的磷酸盐缓冲液中的混悬剂组合物2(T2)的溶解度研究。

[0572]

时间(小时)	0.1N HCl 中的 CDR%	pH 5.0 的乙酸盐缓冲液中的 CDR%	pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中的 CDR%
0	0	0	0
0.5	8	9	14
1	14	15	23
2	24	23	35
3	31	30	44
4	37	36	51
5	41	41	56
6	45	46	61
8	51	53	68
10	56	60	72
12	59	65	76
14	63	-	-
16	65	-	-
18	68	-	-
20	70	-	-
24	74	-	-

[0573] *%CDR: 累积药物释放率%

[0574] 如表18(上表)所示,混悬剂组合物2(T2)显示出溶解特性,其中,在测试条件下在0.1N HCl中在8小时后平均约51%的总混悬剂组合物溶解。如表18进一步所示,混悬剂组合物2(T2)表现出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后在pH5.0下平均约53%的总混悬剂组合物溶解。如表18进一步所示,混悬剂组合物2(T2)表现出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后平均约68%的总混悬剂组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出以下溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(6小时后剩余至少约50%,例如剩余约40%至约65%,8小时后剩余至少45%,例如剩余40%至50%;12小时后,在大多数情况下至少约30%,例如25%至40%)。

[0575] 通过使用USP II型(桨)对于组合物1和2(T1和T2)进行溶解度研究,最初(1)小时在500mL的0.1N HCl中,接着(1)小时在700ml pH4.5的乙酸盐缓冲更换介质中,然后(2)小时在900ml pH6.8的磷酸盐缓冲介质中,其数据列于表19(下表)中。

[0576] 表19通过使用USP II型(桨),在75rpm,温度37°C±0.5°C,对组合物1和2(T1和T2)进行的溶解度研究,最初(1)小时在500mL的0.1N HCl中,接着(1)小时在700ml pH4.5的乙酸盐缓冲更换介质中,然后2小时在900ml pH6.8的磷酸盐缓冲介质中。

	溶解介质	时 间 (小时)	% CDR	
			T1	T2
[0577]	0.1N HCl	1	38	30
	pH 4.5 的乙酸盐缓冲液	1	88	81
	pH 6.8 的磷酸盐缓冲液	2	99	98

[0578] *%CDR: 累积药物释放率%

[0579] 如表19(上表)所示,混悬剂组合物1(T1)表现出溶解特性,其中,在测试条件下在0.1N HCl中在1小时后平均约38%的总混悬剂组合物溶解。如表19进一步所示,混悬剂组合物1(T1)表现出溶解特性,其中,在测试条件下在pH 4.5下平均约88%的总混悬剂组合物溶解。如表19进一步所示,混悬剂组合物1(T1)表现出溶解特性,其中,在测试条件下在pH 6.8下平均约99%的总混悬剂组合物溶解。表19中还示出,混悬剂组合物2(T2)表现出稍微更有利的溶解曲线,其中,在逐步应用三种测试条件后,平均约30%、约81%和约98%的总混悬剂组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出这以下溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(初始1小时后剩余至少约65%,例如剩余约62%至约70%,在pH 4.5下在另外1小时后,剩余至少15%,例如剩余10%至20%;在pH 6.8下最后2小时后,在大多数情况下,剩余至少约1.5%,例如1%至2%)。

[0580] 实施例7:组合物T2的悬浮研究

[0581] 该实施例示出了组合物T2的悬浮研究。

[0582] 混悬剂组合物2(T2)的稳定性研究:将样本保存1个月和3个月进行稳定性研究。随后通过HPLC方法进行%测定和降解产物研究以评估样本的稳定性。以下提供在40°C/75% RH条件下的稳定性研究的详细信息。

[0583] 在40°C/75% RH条件下进行组合物2(T2)的稳定性研究,其数据列于表20(下表中)。

[0584] 表20:在40°C/75% RH条件下的组合物2(T2)的稳定性数据

	测试	初始	1 个月	3 个月
	测定%	102	104.4	102.2
[0585]	降解产物			
	KOE 5692 CL	0.01	0.01	0.01
	单一最大未知杂质	未检测到	未检测到	未检测到
	总降解产物	0.01	0.01	0.01

[0586] 上述结果证明本发明的制剂在这些条件下在相当长的时间内是稳定的。根据这些数据,本领域普通技术人员可以发现最小损失小于约5%,例如小于约1%。

[0587] 实施例8:混悬剂组合物T3和溶解度研究

[0588] 该实施例示出了混悬剂组合物3 (T3) 的成分以及对混悬剂组合物T3进行的溶解度研究。

[0589] 混悬剂组合物3 (T3) 的成分列于表21 (下表) 中。

[0590] 表21:混悬剂组合物3 (T3)

成分	%w/w
缓释药物树脂复合物	48.31
药物树脂复合物	2.27
CMC钠-MCC共混物	2.83
蔗糖	17.00
玉米淀粉	9.06
羟丙基纤维素	4.53
蔗糖	11.13
三氯蔗糖	1.70
草莓调味剂	1.13
Aerosil 200	1.70
对羟基苯甲酸甲酯	0.28
对羟基苯甲酸丙酯	0.06
总计	100.00

[0592] 在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在0.1N HCl中,在流速为8ml/分钟且带有6g玻璃珠的USP IV型装置中对混悬剂组合物3 (T3) 进行了溶解度研究,其数据列于表22 (下表) 中。

[0593] 表22:在温度为 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,在0.1N HCl中、流速为8mL/分钟且带有6g玻璃珠的USP IV型装置中对混悬剂组合物3 (T3) 的溶解度研究

时间 (小时)	%CDR
0	0
0.5	11
1	19
2	32
3	42
4	49
5	56
6	61
8	70
10	76
12	81

[0595] *%CDR: 累积药物释放率%

[0596] 如表22进一步所示,混悬剂组合物3 (T3) 表现出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后平均约70%的总混悬剂组合物溶解。如表22进一步所示,混悬剂组合物3 (T3) 表现出溶解特性,其中,在测试条件下在12小时后平均约81%的总混悬剂组合物溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出下述溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有

溶解(6小时后剩余至少约40%,8小时后剩余至少30%;12小时后,剩余至少约20%)。

[0597] 实施例9:分散片实施例及其研究

[0598] 本实施例示出了分散片的组合物及其相应研究。

[0599] 组合物1(D1)和组合物2(D2)的分散片的成分列于表23(下表)中。

[0600] 表23:分散片组合物1(D1)和组合物2(D2)

[0601]

分散片组合物	D1 (EC:HPMC 比例 为 75:25)	D2 (EC:HPMC 比例 为 90:10)
成分	% w/w	
ER 包衣盐酸美西律树脂酸盐	64.11	64.11
交联聚维酮	4.29	4.29
微晶纤维素	13.17	13.17
胶体二氧化硅	1.00	1.00
三氯蔗糖	2.14	2.14
草莓调味剂	1.43	1.43
微晶纤维素	12.86	12.86
硬脂酸镁	1.00	1.00
总计	100.00	100.00

[0602] 在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,在0.1N HCl中,在流速为8ml/分钟且带有6g玻璃珠的USP IV型装置中对组合物1(D1)和组合物2(D2)的分散片进行了溶解度研究,其数据列于表24(下表)中。

[0603] 表24:在温度为 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,在0.1N HCl中、流速为8mL/分钟且带有6g玻璃珠的USP IV型装置中对分散片组合物1和2(D1&D2)的溶解度研究

[0604]

时间(小时)	% CDR:D1	%CDR:D2
0	0	0
0.5	17	12
1	30	21
2	50	38
3	66	53
4	79	68
5	88	81
6	93	90
8	98	98

10	100	101
12	100	101

[0605] *%CDR: 累积药物释放率 %

[0606] 如表24(上表)所示,分散片组合物1和2(D1和D2)表现出溶解特性,其中,在测试条件下在8小时后平均分别约98%和98%的总分散片溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出以下溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(4小时后剩余至少约25%,例如剩余约20%至约30%,5小时后至少剩余15%,例如剩余10%至20%;8小时后,剩余至少2%)。

[0607] 通过使用USP II型(桨),75rpm,在 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下,对于组合物1(D1)和组合物2(D2)的分散片进行第二组溶解度研究,最初(1)小时在500mL的0.1N HCl中,接着(1)小时在700ml pH4.5的乙酸盐缓冲更换介质中,然后在900ml pH6.8的磷酸盐缓冲介质中(2)小时,其数据列于表25(下表)中。

[0608] 表25:通过使用USP II型(桨),在75rpm,温度为 $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$,对分散片1和2(D1和D2)进行的溶解度研究,最初1小时在500mL的0.1N HCl中,接着1小时在700ml pH4.5的乙酸盐缓冲更换介质中,然后2小时在900ml pH6.8的磷酸盐缓冲介质中。

溶解介质	时 间 (小时)	% CDR	
		D1	D2
[0609] 0.1N HCl	1	40	44
pH 4.5 的乙酸盐缓冲液	1	81	83
pH 6.8 的磷酸盐缓冲液	2	94	95

[0610] *%CDR: 累积药物释放率 %

[0611] 如表25(上表)所示,分散片组合物1和2(D1和D2)表现出溶解特性,其中,在应用三种测试条件后平均分别约94%和95%的总分散片溶解。这些结果举例说明了本发明的组合物可以表现出以下溶解特性:显著量的美西律在数小时后仍然没有溶解(1小时后剩余至少约68%,例如剩余约55%至约60%,在pH 4.5下,1小时后剩余至少20%,例如剩余7%至20%;在pH 6.8下,2小时后,剩余至少5%,例如5%至6%)。

[0612] 分散片组合物1和2(D1和D2)的稳定性研究:将样本保存6个月用于稳定性研究。随后通过HPLC方法进行%测定和降解产物研究以评估样本的稳定性。以下提供在 $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH条件下的稳定性研究的详细信息。

[0613] 对分散片组合物1和2(D1和D2)进行稳定性研究,其数据列于表26(下表)中。

[0614] 表26: $40^{\circ}\text{C}/75\%$ RH条件下的稳定性研究。

[0615]

组合物	分散片(D1)		分散片(D2)	
测试	初始	6 M - 40/75 % RH	初始	6 M - 40/75 % RH
测定%	97.7	97.7	96.7	97.7
降解产物				
KOE 5692 CL	0.02	0.02	0.02	0.02
单一最大未知杂质	ND	ND	ND	ND
总降解产物	0.02	0.02	0.02	0.02

[0616] 上述结果证明本发明的制剂在这些条件下在相当长的时间内是稳定的。根据该数据,本领域普通技术人员可以发现最小损失小于约1%。

[0617] 实施例10-相对生物利用度研究

[0618] 空腹研究:

[0619] 本实施例示出了相对生物利用度研究,该研究将示例性的盐酸美西律缓释口服混悬剂400mg/5mL(每天施用一次7.5mL)与Namuscla®(美西律)胶囊167mg制剂(一天施用三次)进行比较。

[0620] 本研究的目的是比较两种盐酸美西律缓释口服混悬剂400mg/5mL(一次施用7.5mL)制剂与Namuscla®(美西律)胶囊167mg(一天施用三次)在空腹条件下在健康成年男性受试者中的相对生物利用度,同时监测对于受试者的安全性。

[0621] 研究设计和计划如下:

[0622] 测试产品(T1和T2):盐酸美西律缓释口服混悬剂400mg/5mL。剂量:1×7.5mL缓释口服混悬剂400mg/5mL,每天给药一次(0.00小时)。

[0623] 参照产品(R):Namuscla®(美西律)胶囊167mg(相当于200mg美西律HCl)。剂量:3x167mg IR胶囊:每天3次,每次剂量之间间隔8.00小时(0.00、8.00和16.00小时)。

[0624] 研究设计:开放标签、平衡、随机化、单剂量、三次治疗、三序列、三周期交叉口服生物利用度研究。

[0625] 受试者数量:在该研究中登记了二十四(24)名健康的成年男性受试者,并对其给药。所有受试者在给药前空腹至少10.00小时。

[0626] 施用:口服测试制剂,在60分钟内给予受试者参照制剂。

[0627] 测试产品:在至少10.00小时的空腹过夜后,根据随机分组,通过口服注射器将7.5mL的测试产品1(T1)或测试产品2(T2)倒入处于坐姿下的受试者的嘴中。受试者被指示用环境温度下的240mL给药水中的约50mL的水进行吞咽。用其中的一部分水(约3x5mL)仔细冲洗注射器三次,然后彻底检查口腔,以确保药物已被咽下。然后将240mL给药水的剩余部分给予受试者,从而确保在每个时段分配的测试产品的完全施用。该步骤在剂量施用实际开始时间的2分钟内完成。

[0628] 参照产品:早晨(0.00小时)剂量施用:在至少10.00小时的过夜空腹后,根据每个时段的随机时间表,每位受试者在坐姿下用环境温度下的约240mL水口服一粒参照产品(R)

胶囊。

[0629] 傍晚(8.00小时)剂量施用:空腹至少2.00小时后,根据每个时段的随机时间表,每位受试者在坐姿下用环境温度下的约240mL水口服一粒参照产品(R)胶囊。

[0630] 晚上(16.00小时)剂量施用:空腹至少2.00小时后,根据每个时段的随机时间表,每位受试者在坐姿下用环境温度下的约240mL水口服一粒参照产品(R)胶囊。

[0631] 采样时间表

[0632] 对接受测试产品的受试者进行采样的时间表:

[0633] 每个阶段从每个受试者采集二十六(26)份血液样本。给药前(0.00小时)的4.0mL血样是在每个时段给药前不超过一小时采集的。在每个阶段给药后0.50小时(30分钟)、1.00、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00、7.00、8.00、9.00、10.00、11.00、12.00、13.00、14.00、15.00、16.00、18.00、20.00、24.00、30.00、36.00、48.00、72.00和96.00小时各采集4.0mL血样。

[0634] 对接受参照产品的受试者进行采样的时间表:

[0635] 每个阶段从每个受试者采集四十八(48)份血液样本。给药前(0.00小时)的4.0mL血样是在每个时段给药前不超过一小时采集的。在每个阶段给药后0.33小时(20分钟)、0.67小时(40分钟)、1.00、1.50、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、6.00、7.00、8.00、8.33、8.67、9.00、9.50、10.00、10.50、11.00、11.50、12.00、12.50、13.00、14.00、15.00、16.00、16.33、16.67、17.00、17.50、18.00、18.50、19.00、19.50、20.00、20.50、21.00、22.00、23.00、24.00、30.00、36.00、48.00、72.00和96.00小时各采集4.0mL的进一步样本。

[0636] 药代动力学分析:对于美西律,计算的主要药代动力学参数为 AUC_{0-24} ,次要药代动力学参数为 C_{max} 、 T_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 K_{el} 和 $t_{1/2}$ 。

[0637] 统计分析:使用SAS®系统windows版本9.4或更高版本进行统计分析。将使用ANOVA分析美西律的对数转换的药代动力学参数 AUC_{0-24} 。对于对数转换的药代动力学参数 AUC_{0-24} ,计算个体内CV、功效、比率分析和几何最小二乘均值比率的90%置信区间。

[0638] 相对生物利用度%计算如下:

[0639] AUC_{0-24} 测试

[0640] -----X 100

[0641] AUC_{0-24} 参照

[0642] 结论:

[0643] 测试(T1)和参照(R)产品均值(最小二乘均值)的比率及其90%置信度。

[0644] 从对数转换的药代动力学参数的分析得出的区间发现, AUC_{0-24} 为139.60%(90% CI:132.20%-147.40%), C_{max} 为130.09%(90% CI:120.74%-140.15%)。

[0645] 从对数转换药代动力学参数的分析得出的测试(T2)和参照产品(R)平均值(最小二乘均值)的比率及其90%置信区间发现, AUC_{0-24} 为106.50%(90% CI:100.77%-112.57%), C_{max} 为86.72%(90% CI:80.39%-93.55%)。

[0646] 发现T1和T2的中位 T_{max} (小时)分别为6.00小时和8.00小时,观察到相应 T_{max} 范围对于T1为3.00至12.02小时,对于T2为5.00至16.00小时。

[0647] 基于美西律的 C_{max} 和AUC的比较,T1的相对生物利用度高于参照产品。

[0648] 基于美西律的 C_{max} 和AUC的比较,T2的相对生物利用度与参照产品相当。发现测试

产品1 (T1)、测试产品2 (T2) 和参照产品 (R) 在空腹条件下向健康成年男性受试者单剂量施用是安全的且耐受性良好。

[0649] 比较测试产品1的盐酸美西律与参照产品的几何最小二乘均值、比率、90%CI和ISCV,其数据列于表27(下表)中。

[0650] 表27:测试产品1的盐酸美西律与参照产品的几何最小二乘均值、比率、90%CI和ISCV。

[0651]

参数	几何最小二乘均值		T/R 比率(%)	90% CI		ISCV (%)	功效
	测试(T)	参照(R)		LCL	UCL		
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	15965.7530	11437.1890	139.60	132.20	147.40	10.44	1.00
C _{max} (ng/mL)	1085.7073	834.5941	130.09	120.74	140.15	14.34	1.00
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	23759.1230	21493.7020	110.54	103.35	118.23	12.85	1.00
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	24207.8160	21884.0340	110.62	103.39	118.35	12.91	1.00

[0652] 如表27(上表)所示,当每天施用一次时,测试产品1的AUC₀₋₂₄为15965.7530hr*ng/mL,这大于参照产品的AUC₀₋₂₄(当每天施用三次时,参照产品的AUC₀₋₂₄为11437.1890hr*ng/mL)。如表27(上表)进一步所示,当每天施用一次时,测试产品1的C_{max}为1085.7073ng/mL,这大于参照产品的C_{max}(当每天施用三次时,参照产品的C_{max}为834.5941ng/mL)。这些结果举例说明,与当每天施用三次时的参照产品相比,当每天施用一次时的本发明的组合物可以表现出更高的生物利用度,例如约15900hr*ng/mL的AUC₀₋₂₄,例如15500-16500hr*ng/mL,约1080ng/mL的C_{max},例如约1050-1150ng/mL。

[0653] 比较测试产品2的盐酸美西律与参照产品的几何最小二乘均值、比率、90%CI和ISCV,其数据列于表28(下表)中。

[0654] 表28:测试产品2的盐酸美西律与参照产品的几何最小二乘均值、比率、90%CI和ISCV

[0655]

参数	几何最小二乘均值		T/R 比率 (%)	90% CI		ISCV%	功效
	测试(T)	参照(R)		LCL	UCL		
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	12180.9070	11437.1890	106.50	100.77	112.57	10.44	1.00
C _{max} (ng/mL)	723.7411	834.5941	86.72	80.39	93.55	14.34	1.00
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	20003.1990	21493.7020	93.07	86.91	99.65	12.85	1.00
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	20586.5830	21884.0340	94.07	87.82	100.76	12.91	1.00

[0656] 如表28(上表)所示,当每天施用一次时,测试产品2的AUC₀₋₂₄为12180.9070hr*ng/mL,这大于参照产品的AUC₀₋₂₄(当每天施用三次时,参照产品的AUC₀₋₂₄为11437.1890hr*ng/mL)。如表27(上表)进一步所示,当每天施用一次时,测试产品2的C_{max}为723.7411ng/mL,这大于参照产品的C_{max}(当每天施用三次时,参照产品的C_{max}为834.5941ng/mL)。这些结果举例说明,与当每天施用三次时的参照产品相比,当每天施用一次时的本发明的组合物可以表现出更高的生物利用度,例如约12180hr*ng/mL的AUC₀₋₂₄,例如约12000hr*ng/mL至约13000hr*ng/mL,约720ng/mL的C_{max},例如约700ng/mL至约800ng/mL。

[0657] 测试产品2的PK参数总结列于表29(下表)中。

[0658] 表29:测试产品2(T2)的PK参数总结

[0659]

参数	平均值	SD	最小值	中位数	最大值	CV%	几何平均值
AUC ₀₋₂₄ (hr*ng/mL)	12826.7066	3890.5966	7408.731	12307.154	21997.054	30.33	12317.5205
C _{max} (ng/mL)	763.2237	238.1657	391.667	762.506	1335.036	31.21	729.9618
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	22301.7312	9786.0271	11018.334	20640.891	42422.734	43.88	20453.2331
AUC _{0-∞} (hr*ng/mL)	23345.7516	10902.0930	11187.093	20771.880	47308.706	46.70	21211.8309
T _{max} (小时)	8.952	3.542	5.00	8.00	16.00	39.57	8.365
t _{1/2}	13.7536	5.4815	6.821	12.690	31.553	39.86	12.9261
Kel	0.0566	0.0186	0.022	0.055	0.102	32.86	0.0536

[0660] 如表29(上)所示,当每天施用一次时,测试产品2的平均AUC₀₋₂₄为12826.7066hr*ng/mL。如表29(上表)进一步所示,当每天施用一次时,测试产品2的平均C_{max}为763.2237ng/

mL。这些结果说举例说明,当每天施用一次时,本发明的组合物可以表现出比参照产品(每天施用三次)更高的生物利用度,例如约12820hr*ng/mL的平均AUC₀₋₂₄,例如约12000hr*ng/mL至约13000hr*ng/mL,约760ng/mL的平均C_{max},例如约700ng/mL至约800ng/mL。

[0661] 参照物、测试产品1和测试产品2的血浆浓度 (ng/mL) 与时间 (小时) 的线性平均图如图1所示。

[0662] 如图1所示,与表现出较低血浆浓度峰值的参照产品(每天施用3次)相比,通过每天施用一次,T1和T2均表现出血浆浓度逐渐增加,且血浆浓度具有单峰。如图1(上图)进一步所示,T1在施用后约8小时表现出约1000ng/mL的最大血浆浓度。此外,如图1(上图)所示,T2在施用后约8小时表现出约700ng/mL的最大血浆浓度。这些结果举例说明了T2的血浆水平表现如下:(1)在约8小时,例如在约7至10小时,最大血浆浓度为约700ng/mL,例如约650-750ng/mL;(2)从施用后约8小时开始,例如施用后约7-10小时,最大血浆浓度后的血浆浓度稳定下降,并持续约8小时的时间,例如7-10小时,在此期间内,任何1小时时间的血浆浓度变化与随后的一小时相比小于约2%,例如小于约0.5-2.5%;(3)从施用后约15小时开始,例如在施用后约12-20小时,血浆浓度下降,在此期间任何1小时内血浆浓度时间的下降与随后的1小时相比大于10%,例如大于9-15%。

[0663] 实施例11-食物影响研究

[0664] 本研究的目的是评估食物对健康成年男性受试者在空腹条件和进食条件(标准早餐和高脂肪、高热量非素食早餐)下施用盐酸美西律缓释口服混悬剂400mg/5mL(剂量:7.5mL)的药代动力学的影响,并且还监测受试者的安全性。

[0665] 研究设计和计划如下:

[0666] 测试产品:盐酸美西律缓释口服混悬剂400mg/5mL

[0667] 剂量:1×7.5mL缓释口服混悬剂400mg/5mL,每天给药一次。

[0668] 研究设计:开放标签、平衡、随机化、单剂量、三次治疗、三序列、三周期交叉口服食物效应研究。

[0669] 研究处理:

[0670] 处理A:测试产品2(T2)在空腹条件下施用。

[0671] 处理B:在给药前30分钟食用标准早餐(约500Kcal)后在进食条件下施用测试产品2(T2)。

[0672] 处理C:在给药前30分钟食用高脂肪;高热量非素食早餐(约1000Kcal)后,在进食条件下施用测试产品2(T2)。

[0673] 受试者数量:在该研究中登记了二十四(24)名健康的成年男性受试者,并对其给药。

[0674] 施用:

[0675] 对于接受治疗A的患者:

[0676] 在至少10.00小时的空腹过夜后,根据随机分组,将单剂量7.5mL的测试产品2(T2)通过烧杯倒入处于坐姿的受试者的嘴中。受试者被指示用环境温度下的约240mL给药水中的约50mL水吞咽。用大约3x5mL水冲洗烧杯3次,并将冲洗液施用于受试者,然后彻底检查口腔,以确保药物已被咽下。该步骤在剂量施用实际开始时间的2分钟内完成。然后将240mL给药水的剩余部分给予受试者,从而确保在每个时段分配的研究产品的完全施用。

[0677] 对于接受治疗B的患者:

[0678] 至少10.00小时空腹过夜后,在给药前30分钟供应标准早餐。受试者必须在完整标准早餐供应后30分钟内吃完。标准早餐实际开始时间的恰好30分钟后,根据随机分组,将单剂量的7.5mL测试产品2 (T2) 通过烧杯倒入处于坐姿的受试者的嘴中。受试者被指示用环境温度下的约240mL给药水中的约50mL水吞咽。用大约3x5mL水冲洗烧杯3次,并将冲洗液施用于受试者,然后彻底检查口腔,以确保药物已被咽下。该步骤将在剂量施用实际开始时间的2分钟内完成。

[0679] 然后将240mL给药水的剩余部分给予受试者,从而确保每个时期所分配的研究产品的完全施用。

[0680] 对于接受治疗C的患者:

[0681] 至少10.00小时空腹过夜后,在给药前30分钟供应标准早餐。受试者必须在完整标准高脂肪高热量非素食早餐供应后30分钟内吃完。标准高脂肪高热量非素食早餐实际开始时间的恰好30分钟,根据随机分组,将单剂量的7.5mL测试产品2 (T2) 通过烧杯倒入处于坐姿的受试者的嘴中。受试者被指示用环境温度下的约240mL给药水中的约50mL水吞咽。用大约3x5mL水冲洗烧杯3次,并将冲洗液施用于受试者,然后彻底检查口腔,以确保药物已被咽下。该步骤将在剂量施用实际开始时间的2分钟内完成。

[0682] 然后将240mL给药水的剩余部分给予受试者,从而确保每个时期所分配的研究产品的完全施用。

[0683] 采样时间表:每个阶段从每个受试者采集二十六 (26) 份血液样本。

[0684] 给药前 (0.00小时) 的4.0mL血样是在每个时段给药前不超过一小时采集的。在每个阶段的给药后0.50小时 (30分钟)、1.00、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00、7.00、8.00、9.00、10.00、11.00、12.00、13.00、14.00、15.00、16.00、18.00、20.00、24.00、30.00、36.00、48.00、72.00和96.00小时分别再采集4.0mL样本。

[0685] 药代动力学分析:通过使用美国Pharsight Corporation的PhoenixWinNonlin® 8.3.3或更高版本估算美西律的浓度与时间曲线,并计算药代动力学参数

[0686] 主要参数: $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$

[0687] 次要参数: AUC_{0-t} 、 $T_{\max}$ 、 K_{el} 和 $T_{1/2}$ 。

[0688] 统计分析:使用SAS®系统windows版本9.4或更高版本进行统计分析 (SAS® Institute Inc., 美国)。将使用ANOVA分析美西律的对数转换的药代动力学参数 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 。对于对数转换的药代动力学参数 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$,计算个体内CV、功效、比率分析和几何最小二乘均值比率的90%置信区间。

[0689] 结论:与空腹状态相比,在进食状态 (标准早餐和高热量早餐) 中都观察到 $C_{\max}$ 和AUC的增加。总之,食物增加盐酸美西律的 $C_{\max}$ (~ 39%) 和AUC (~ 16%)。

[0690] 对测试产品2 (T2)、治疗B和治疗A进行食物效应研究,其数据以比较的方式列于表30 (下表) 中。

[0691] 表30:测试产品2 (T2) 的食物效应研究治疗B与治疗A的比较

[0692]

参数	几何平均值 (治疗 A)	几何平均值 (治疗 B)	比率 (B/A)	下限	上限	ISCV	功效
$C_{\max}$ (ng/mL)	825.1137	1143.4828	138.58	132.42	145.04	9.25	1.00
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	19807.1980	23063.0820	116.44	109.29	124.05	12.90	1.00

[0693] 如表30(上表)所示,在空腹条件下治疗A的几何平均值 $C_{\max}$ 为825.1137ng/mL,并且几何平均值 $AUC_{0-\infty}$ 为19807.1980hr*ng/mL。如表30进一步所示,在包含标准早餐的条件下,治疗B的几何平均值 $C_{\max}$ 为1143.4828ng/mL并且几何平均值 $AUC_{0-\infty}$ 为23063.0820hr*ng/mL。这些结果举例说明了当本发明的组合物与食物一起施用而不是在空腹条件下施用时,可以表现出更大的生物利用度,例如具有约1140ng/mL,例如约1100-1200ng/mL的几何平均值 $C_{\max}$,约23000hr*ng/mL,例如约22500-23500hr*ng/mL的几何平均值 $AUC_{0-\infty}$ 。

[0694] 对测试产品2(T2)、治疗C和治疗A进行食物效应研究,其数据以比较的方式列于表31(下表)中。

[0695] 表31:测试产品2(2)的食物效应研究治疗C与治疗A的比较

[0696]

参数	几何平均值 (治疗 A)	几何平均值 (治疗 C)	比率 (C/A)	下限	上限	ISCV	功效
$C_{\max}$ (ng/mL)	825.1137	1036.8176	125.66	120.15	131.41	9.25	1.00
$AUC_{0-\infty}$ (hr*ng/mL)	19807.1980	22382.1160	113.00	106.17	120.27	12.90	1.00

[0697] 如表31(上表)所示,在空腹条件下治疗A的几何平均值 $C_{\max}$ 为825.1137ng/mL,并且几何平均值 $AUC_{0-\infty}$ 为19807.1980hr*ng/mL。如表31进一步所示,在包含完整的标准高脂肪高热量非素食早餐的条件下,治疗C的几何平均值 $C_{\max}$ 为1036.8176ng/mL并且几何平均值 $AUC_{0-\infty}$ 为22382.1160hr*ng/mL。这些结果举例说明了当本发明的组合物与完整的标准高脂肪高热量非素食早餐一起施用而不是在空腹条件下施用时,可以表现出更大的生物利用度,例如具有约1030ng/mL,例如约1000-1100ng/mL的几何平均值 $C_{\max}$,约22300hr*ng/mL,例如约22500-23500hr*ng/mL的几何平均值 $AUC_{0-\infty}$ 。

[0698] 从组合物A、B和C的食物效应研究中收集到的数据的血浆浓度 (ng/mL) 与时间 (小时) 的线性图如图2所示。

[0699] 如图2所示,通过每天一次施用,所有三种组合物均表现出血浆浓度逐渐增加,具有血浆浓度单峰。如图2(上图)进一步所示,在包含标准早餐的条件下施用的组合物B在施用后约6小时,例如在施用后约5-7小时,表现出约1200ng/mL,例如约1150-1300ng/mL的最高最大血浆浓度。如图2(上图)进一步所示,在包含高脂肪高热量非素食早餐的条件下施用的组合物C在施用后约6小时,例如在施用后约5-7小时,表现出约1000ng/mL,例如约950-1050ng/mL的第二高的最大血浆浓度。最后,如图2(上图)所示,在空腹条件下施用的组合物

A在施用后约6小时,例如在施用后约5-7小时,表现出约750ng/mL的最低的最大血浆浓度,例如约700-800ng/mL。

[0700] 如本研究和上述研究的结果进一步举例说明的,本发明提供用于制作组合物的各种形式和方法,其可能治疗群体有利,尤其是在包括标准早餐后施用的条件下。

美西律(空腹)的血浆浓度(ng/mL)与时间(小时)的线性平均图

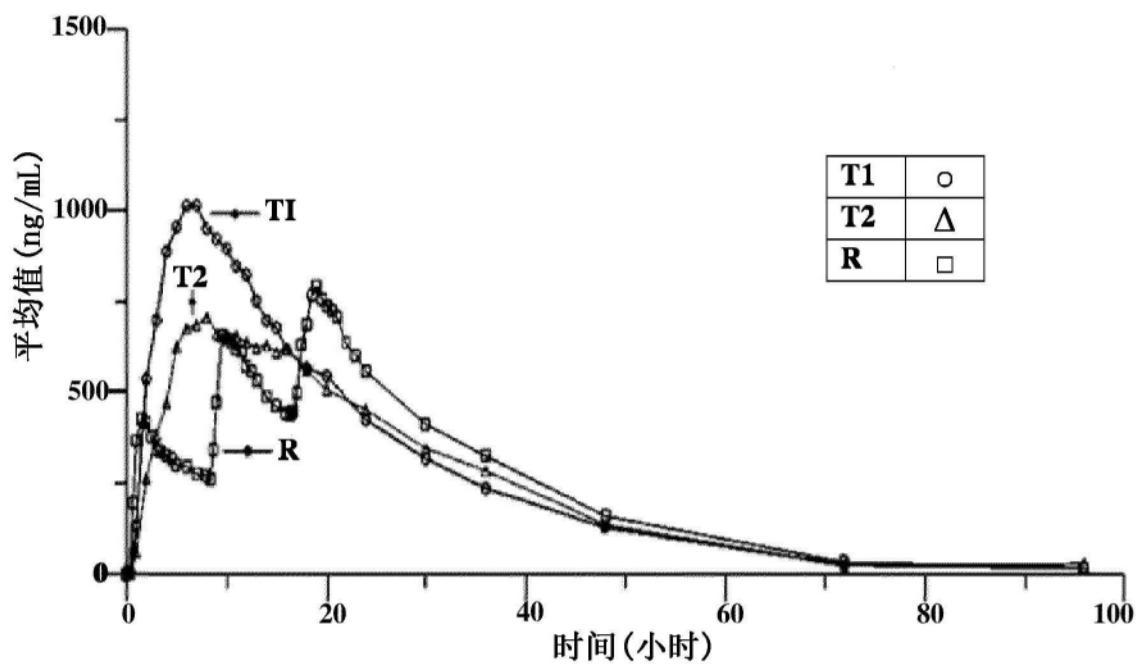


图1

337-21美西律(食物效应研究)的血浆浓度(ng/mL)与时间(小时)的线性平均图

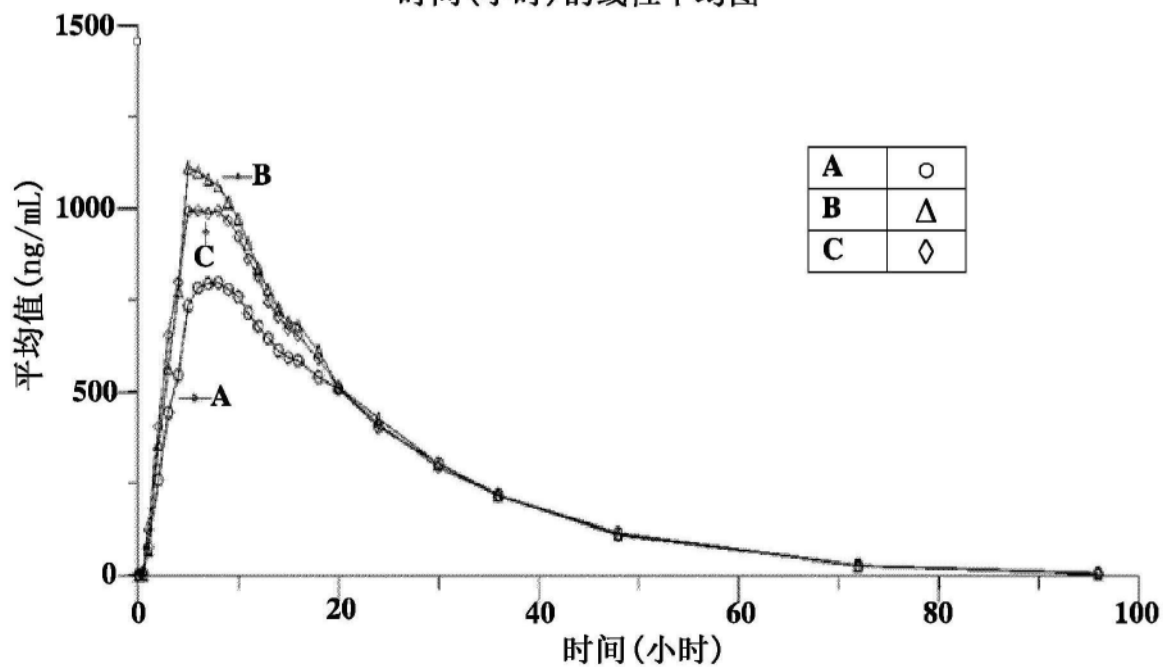


图2