(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115089556 A
(43)申请公布日 2022.09.23

(21)申请号 202210517834.4

(22)申请日 2014.12.11

(30)优先权数据
61/914951 2013.12.11 US
61/914952 2013.12.11 US

(62)分案原申请数据
201480075352.1 2014.12.11

(71)申请人 硬木药品公司
地址 美国麻萨诸塞州
申请人 福雷斯特实验室控股有限公司

(72)发明人 A.弗雷岑 M.G.卡里 A.哈沙什 M.德迪亚 Y.莫 A.齐赫特里 M.米勒 R.桑维 M.M.巴里 A.格里尔

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 初明明

(51)Int.Cl.
A61K 9/36(2006.01)
A61K 9/32(2006.01)
A61K 38/10(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/18(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 1/04(2006.01)
A61P 1/10(2006.01)
A61P 1/14(2006.01)

权利要求书3页 说明书52页
序列表1页 附图2页

(54)发明名称

利那洛肽的延迟释放组合物

(57)摘要

本发明涉及包含利那洛肽(linaclotide)或其可药用盐的延迟释放药物组合物,以及涉及用于制备和使用所述组合物的各种方法和工艺。

CN 115089556 A

1.一种组合物,用于治疗胃肠疾病,所述组合物包含延迟释放(DR)微丸和速释(IR)微丸的组合,所述DR和IR微丸各自包含:

利那洛肽;

Ca^{2+};

组氨酸;以及

聚乙烯醇(PVA);

其中所述DR微丸还包含肠溶性包衣。

2.根据权利要求1使用的组合物,其中所述肠溶性包衣包含丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素琥珀酸酯(CAS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、PVP、PVA、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、海藻酸钠和硬脂酸、瓜尔胶、卡波姆或它们的混合物。

3.根据权利要求1或2使用的组合物,其中所述肠溶性包衣包含甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物。

4.根据权利要求1至3中任一项使用的组合物,其中所述DR微丸还包含保护性聚合物膜或底包衣。

5.根据权利要求4使用的组合物,其中所述底包衣包含聚乙烯醇。

6.根据权利要求1至5中任一项使用的组合物,其中所述DR微丸在大于5或7的pH下释放至少70%的所述利那洛肽。

7.根据权利要求1至5中任一项使用的组合物,其中所述DR微丸在大于5或7的pH下释放至少80%的所述利那洛肽。

8.根据权利要求1至7中任一项使用的组合物,其中所述DR微丸在大于5或7的pH下具有小于30秒的崩解速率。

9.一种包含根据权利要求1使用的组合物的单位剂型。

10. 根据权利要求9所述的单位剂型,其中所述利那洛肽以25 μg至2 mg的量存在于所述组合物中以供使用。

11.根据权利要求10使用的组合物,其中所述胃肠疾病选自:肠易激综合征(IBS)、便秘、功能性胃肠疾病、胃食管反流病、功能性烧心、消化不良、憩室炎、内脏痛、腹痛、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻、结肠假性梗阻、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎以及炎性肠病。

12.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为便秘。

13.根据权利要求12使用的组合物,其中所述便秘为慢性便秘、特发性便秘、慢性特发性便秘、术后肠梗阻所致便秘或由使用阿片类药物所引起的便秘。

14.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为肠易激综合征(IBS)。

15.根据权利要求14使用的组合物,其中所述肠易激综合征是便秘为主型肠易激综合征(IBS-c)、腹泻为主型肠易激综合征(IBS-d)或混合型肠易激综合征(IBS-m)。

16.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为消化不良。

17.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为胃轻瘫。

18.根据权利要求17使用的组合物,其中所述胃轻瘫为特发性胃轻瘫、糖尿病性胃轻瘫或术后胃轻瘫。

19.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为慢性假性肠梗阻。

20.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为克罗恩氏病。

21.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为溃疡性结肠炎。

22.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为炎性肠病。

23.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为内脏痛。

24.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为憩室炎。

25.根据权利要求11使用的组合物,其中所述胃肠疾病为腹痛。

26.一种组合物,用于治疗或缓解疼痛,所述组合物包含延迟释放(DR)微丸和速释(IR)微丸的组合,所述DR和IR微丸各自包含:

利那洛肽或其可药用盐;

Ca^{2+};

组氨酸;以及

聚乙烯醇(PVA);

其中所述DR微丸还包含肠溶性包衣。

27.根据权利要求26使用的组合物,其中所述肠溶性包衣包含丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素琥珀酸酯(CAS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、PVP、PVA、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、海藻酸钠和硬脂酸、瓜尔胶、卡波姆或它们的混合物。

28.根据权利要求27使用的组合物,其中所述肠溶性包衣包含甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物。

29.根据权利要求26至28中任一项使用的组合物,其中所述疼痛选自:内脏痛,憩室炎疼痛,骨盆痛,腹痛,与胃肠疾病、性病、膀胱疼痛综合征或间质性膀胱炎相关的疼痛。

30.根据权利要求29使用的组合物,其中所述疼痛为内脏痛。

31.根据权利要求30使用的组合物,其中所述内脏痛选自膀胱疼痛综合征、间质性膀胱炎、子宫内膜异位症或外阴痛。

32.根据权利要求26至31中任一项使用的组合物,其中所述DR微丸还包含保护性聚合物膜或底包衣。

33.根据权利要求32使用的组合物,其中所述底包衣包含聚乙烯醇。

34.根据权利要求26至32中任一项使用的组合物,其中所述DR微丸在大于5或7的pH下释放至少70%的所述利那洛肽。

35.根据权利要求26至32中任一项使用的组合物,其中所述DR微丸在大于5或7的pH下释放至少80%的所述利那洛肽。

36.根据权利要求26至32中任一项使用的组合物,其中所述DR微丸在大于5或7的pH下具有小于30秒的崩解速率。

37.根据权利要求26至32中任一项使用的组合物,其中所述组合物的使用导致较低的腹泻发生率。

38.根据权利要求26至32中任一项使用的组合物,其中与等效剂量的速释组合物相比,所述组合物的使用实现患者的上胃肠道中较低的总流体分泌。

39.一种包含根据权利要求26使用的组合物的单位剂型。

40. 根据权利要求39所述的单位剂型,其中所述利那洛肽以25 μg至2 mg的量存在于

所述组合物中以供使用。

41.根据权利要求1至8和11至25中任一项的用于治疗胃肠疾病的组合物,或根据权利要求26至38中任一项的用于治疗或缓解疼痛的组合物,其中所述DR微丸和所述IR微丸的量在所述组合物的总重量的约1%至约99%(w/w)的范围内。

42.根据权利要求1至8和11至25中任一项的用于治疗胃肠疾病的组合物,或根据权利要求26至38中任一项的用于治疗或缓解疼痛的组合物,其中相对于所述IR微丸,所述组合物包含约50%至约98%的DR微丸。

利那洛肽的延迟释放组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含利那洛肽(linaclotide)或其可药用盐的延迟释放药物组合物，以及涉及用于制备和使用所述组合物的各种方法和工艺。

优先权声明

[0002] 本申请按美国法典第35卷第119条第(e)款的规定，要求2013年12月11日提交的美国临时专利申请No.61/914,951和2013年12月11日提交的美国临时专利申请No.61/914,952的优先权，这两份临时专利申请的全部内容特此以引用方式并入本文。

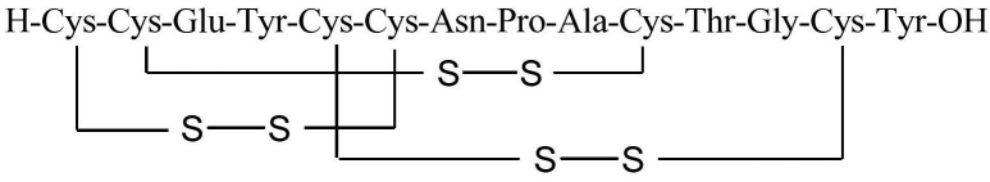
序列表

[0003] 本申请以引用方式合并了名称为“IW140PCT1_ST25.txt”的序列表的全部内容(578字节)，该序列表最后修订于2014年12月11日，且以电子方式与本申请一同提交。

背景技术

[0004] 本领域已使用各种配制技术来开发药物活性剂的延迟释放组合物，包括使用肠溶性包衣或pH响应性聚合物。然而，这些组合物的具体组分差别很大，并显著依赖于特定药物活性剂和所需的特性。例如，配制技术必须与药物活性剂相容，还必须提供必要的溶出性能和稳定性特性。

[0005] 美国专利No.7,304,036和No.7,371,727(均以引用方式并入本文)公开了充当鸟苷酸环化酶C(GC-C)受体激动剂的肽，这些肽用于治疗胃肠(GI)疾病。所公开的一种特定肽是利那洛肽，其由下列氨基酸序列组成：Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr。利那洛肽的化学结构为：



。

[0006] 利那洛肽经口施用，在美国已由FDA批准用于治疗伴有便秘的肠易激综合征(IBS-c)和慢性特发性便秘(CIC)。利那洛肽已显示出能影响人类胃肠的生理机能，包括可减轻内脏痛、减轻腹胀和加快胃肠转运，这可引起大便次数增加以及大便稠度改善。经口施用的利那洛肽结合至肠腔面的GC-C受体后将该受体激活，由此在局部发挥作用。GC-C受体是哺乳动物肠道功能的关键调节因子，存在于整个胃肠道腔面。GC-C受体响应内源激素鸟苷蛋白和尿鸟苷蛋白，还响应来自热稳定肠毒素家族的肠道细菌肽(ST肽)。当利那洛肽结合至GC-C受体时，第二信使环GMP(c-GMP)升高，氯离子和碳酸氢根分泌增加，引起肠液分泌增多、疼痛减轻。

[0007] 经FDA批准，利那洛肽以口服固体速释胶囊制剂的形式施用，这种制剂是将层积了药物的微丸填充到明胶胶囊内而制成的。由于GC-C受体在整个胃肠道内高水平表达，速释制剂中的利那洛肽从上胃肠道开始激活GC-C受体，从而导致大量肠液流入下胃肠道。为减轻或缓解这种效应，需要能将利那洛肽靶向释放到胃肠道远段(即下段)的延迟释放组合

物。利那洛肽在下胃肠道靶向释放可有助于避免胃肠道分泌过多流体，同时仍保持或改善利那洛肽治疗胃肠疾病的腹部症状和肠道症状的功效。

[0008] 据估计，美国有1300万成人患有IBS-c，3500万成人患有CIC。还估计有1500万成人罹患IBS-m。目前630万成人正寻求治疗，但他们并不满意目前IBS-m治疗的效果。罹患IBS、CIC和其他胃肠疾病的患者主诉的症状是腹痛或内脏痛。因此，有必要开发疗法，来进一步缓解罹患IBS-c、IBS-m和CIC的成人感受到的内脏痛，并增强这部分人群对疼痛的耐受度。

[0009] 此前已证实利那洛肽能减轻内脏痛，这种内脏痛被认为是由胃肠道内cGMP水平升高介导的。动物研究已表明，经口施用的利那洛肽可治疗源于下胃肠道的内脏痛。然而，由于肠道内环境具有还原性，据信大部分的口服利那洛肽剂量在到达远端结肠之前就已被降解。在接受利那洛肽治疗的人类志愿者中，发现排泄物内只有约5％的口服剂量。靶向下胃肠道的利那洛肽延迟释放(“DR”)组合物可促使较高剂量的利那洛肽递送到结肠，从而改善利那洛肽缓解与各种胃肠疾病相关的疼痛的功效。利那洛肽的这种DR组合物有可能将利那洛肽主要(或完全)释放到下胃肠道中。因此，例如，DR制剂或组合物治疗下胃肠道相关疾病的能力有望增强。另外，DR制剂或组合物相比速释剂型可能可以降低不良事件(诸如腹泻)发生率，原因是例如，其不会激活上胃肠道内的GC-C受体，从而引起肠液总分泌量下降。与此同时，DR制剂或组合物还能保持或甚至改善利那洛肽治疗胃肠疾病症状(诸如疼痛)的功效。

[0010] 尽管需要利那洛肽的延迟释放组合物，但制备此类制剂仍困难重重，原因是利那洛肽的化学性质本身不稳定，例如在水分作用下会发生降解反应，诸如水解、脱酰胺、异构化和多聚化。在生产利那洛肽剂量较低的制剂时，这些困难可能加重。

[0011] 因此，目前一直需要利那洛肽的延迟释放组合物，用于稳定可靠地将利那洛肽递送到胃肠道内的目标区域。

发明内容

[0012] 本发明涉及表现出利那洛肽在下胃肠道延迟释放的稳定的利那洛肽固体口服剂型。此外，本发明提供了通过施用这些延迟释放组合物来治疗病症的方法。本发明的延迟释放组合物可用于治疗各种病症，但特别适用于治疗胃肠疾病，诸如肠易激综合征(“IBS”)(例如，伴有便秘的IBS(即“IBS-c”)、伴有腹泻的IBS(即“IBS-d”)、或伴有便秘和腹泻的混合型IBS(即“IBS-m”))、便秘(例如，慢性特发性便秘)、结肠癌、憩室炎、间质性膀胱炎，以及腹痛或内脏痛。

[0013] 根据一些实施例，提供了用于治疗胃肠疾病或疼痛的方法，所述方法包括向有需要的患者施用本文公开的组合物。

附图说明

[0014] 图1示出了包含100μg利那洛肽的延迟释放片剂组合物在各种pH下的释放曲线。

[0015] 图2示出了包含25μg利那洛肽的延迟释放片剂组合物在各种pH下的释放曲线。

[0016] 图3示出了不带包衣和带包衣的耐酸利那洛肽胶囊的溶出曲线。

具体实施方式

[0017] 本文提供了利那洛肽的延迟释放口服剂型(统称“DR”)。迄今为止,利那洛肽唯一获批的制剂是表现出速释(“IR”)的胶囊。这些IR剂型在上胃肠道内释放其中所装的大部分或全部利那洛肽。释出的利那洛肽不仅在上胃肠道内激活GC-C受体,刺激肠液分泌,也在下胃肠道内发挥这些效应,但程度较轻。IR剂型在上下胃肠道内激活受体、刺激肠液分泌的程度之所以存在差异,部分归因于下述事实:利那洛肽(一旦从IR剂型释放)经历蛋白水解消化,因而部分甚至完全丧失激活GC-C受体的能力,尤其是其到达下胃肠道(诸如回肠、回肠末端、回盲瓣或结肠)的时候。

[0018] 本文所述的DR剂型在下胃肠道内诸如靠近回盲瓣或在结肠内(几乎不在或完全不在胃、十二指肠和/或空肠内)释放其中所装的大部分或全部利那洛肽。因此,本发明的剂型能够实现在上胃肠道内引起的流体总分泌量相比IR剂型减少,同时仍保持或改善治疗IBS-c、CIC以及调节胃肠痛觉信号传导的出色功效。IBS患者主诉的疾病症状是左下腹疼痛,故据信IBS的疼痛源自结肠。此外,DR剂型被认为非常适合治疗下胃肠道相关的疾病和障碍。由于DR剂型完全不会将(或只将很少一部分)利那洛肽释放到胃和上胃肠道内(利那洛肽在其中可被快速消化),所以DR剂型的一些优选实施例将掺入低剂量利那洛肽(与获批IR剂型中的量相比),尽管如此,仍将保持与用IR治疗IBS-c和CIC症状时相同的功效水平。

[0019] 一般来讲,鸟苷酸环化酶C(GC-C)受体是位于胃肠上皮细胞顶端表面上的跨膜受体。这种受体具有细胞外配体结合结构域、单次跨膜区和C端鸟苷酸环化酶结构域。配体结合至GC-C的细胞外结构域后,细胞内催化结构域便催化GTP生成cGMP。在活体内,细胞内cGMP的这种增加引发了一系列级联事件,导致氯离子和碳酸氢根向肠腔的分泌量增多、腔内pH升高、腔内钠吸收减少、流体分泌增多以及肠道转运加快。cGMP从上皮双向分泌到粘膜和肠腔内。通常,胃肠道的pH从胃(pH 1.5-3)到回肠末端(pH 7-8)逐渐升高,之后在结肠内下降到5.5-7.0。

[0020] 利那洛肽结合至肠GC-C受体,这种受体是肠内流体与电解质平衡的调节因子。利那洛肽是由氨基酸序列Cys_1 Cys_2 Glu_3 Tyr_4 Cys_5 Cys_6 Asn_7 Pro_8 Ala_9 Cys_{10} Thr_{11} Gly_{12} Cys_{13} Tyr_{14}组成的肽。利那洛肽的任何合乎需要的形式都可用于组合物中,例如,利那洛肽的任何可药用的盐或水合物、任何分离和/或纯化形式、或任何二硫化物形式。利那洛肽中的Cys_1与Cys_6之间、Cys_2与Cys_{10}之间、Cys_5与Cys_{13}之间具有二硫键。

[0021] 包含利那洛肽的DR组合物可用于治疗多种疾病。在各种实施例中,患者正罹患胃肠疾病;患者正罹患选自下列的疾病:胃肠动力障碍、慢性假性肠梗阻、结肠假性梗阻、炎性肠病、克罗恩氏病、十二指肠胃反流、消化不良、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、功能性胃肠疾病、功能性烧心、胃食管反流病(GERD)、胃轻瘫、肠易激综合征(例如,腹泻为主型肠易激综合征(IBS-d)、便秘为主型肠易激综合征(IBS-c)和/或交替型(即混合型)肠易激综合征(IBS-m))、术后肠梗阻、溃疡性结肠炎、慢性便秘、便秘、间质性膀胱炎、前列腺炎、睾丸痛、疼痛膀胱综合征、子宫内膜异位症、外阴痛、直肠疼痛、憩室疾病或疼痛、与胃肠疾病相关的疼痛,以及与便秘相关的疾病和病症(例如,与使用阿片止痛药相关的便秘、术后便秘、与神经病变相关的便秘,以及本文所述的其他病症和疾病)。患者可依据罗马标准(例如,罗马II标准)被诊断患有功能性胃肠疾病(例如IBS-c)。

[0022] 在一些实施例中,DR组合物包括肠溶性包衣微丸,这些微丸的微丸芯上施加有pH

敏感性聚合物包衣，其中微丸芯已包被有利那洛肽且可能包被有聚合物底包衣。在另外的实施例中，可将具有肠溶性底包衣和保护性底包衣的微丸进一步填充到胶囊中，以实现所需的单位剂量强度。在一些实施例中，所述聚合物在延迟释放组合物内充当稳定剂、保护性包衣，或充当成膜剂。在其他实施例中，DR组合物包括肠溶性包衣片剂，这些片剂包含速释片剂芯并包含单位剂量的利那洛肽，其中的利那洛肽只在肠远段的pH条件下溶出。在其他实施例中，DR组合物包括肠溶性包衣明胶或HPMC胶囊，从而胶囊在下胃肠道内崩解得以实现。在一些实施例中，肠溶性或功能性包衣选自丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(例如，Eudragit®)、醋酸纤维素琥珀酸酯(CAS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、PVA、PVP、PVP-LP、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、海藻酸钠和硬脂酸、瓜尔胶以及卡波姆。在另外的实施例中，肠溶性包衣选自Eudragit® FS30D、PlasAcryl®、Eudragit® S100、Eudragit® L100、Eudragit® L100-55、Eudragit® L30D-55、Eudragit® S、Eudragit® RL30D、Eudragit® RS30D、Eudragit® RS、Eudragit® EC或它们的混合物。

[0023] 延迟释放组合物可包含任何有效量的利那洛肽。在一些实施例中，例如，所述组合物包含0.05μg至6mg利那洛肽。在一些实施例中，例如，所述组合物包含1μg至2mg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含25μg至2mg利那洛肽，例如，50μg至1mg利那洛肽。在一些实施例中，例如，所述组合物包含0.1μg至90μg利那洛肽。在一些实施例中，例如，所述组合物包含0.1μg至45μg利那洛肽。在一些实施例中，例如，所述组合物包含0.1μg至25μg利那洛肽。在一些实施例中，例如，所述组合物包含36μg至290μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含0.05μg、0.1μg、0.15μg、0.25μg、0.5μg、0.75μg、1μg、1.5μg、2μg、2.5μg、3μg、3.5μg、4μg、4.5μg、5μg、7.5μg、9μg、10μg、15μg、20μg、25μg、30μg、35μg、36μg、40μg、45μg、50μg、60μg、72μg、75μg、90μg、100μg、145μg、150μg、200μg、250μg、290μg、300μg、350μg、400μg、450μg、500μg、550μg、579μg、600μg、650μg、700μg、750μg、800μg、850μg、900μg、950μg或1mg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含100μg至600μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含25μg、50μg、75μg、100μg、150μg、290μg、300μg、400μg、500μg或600μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含9μg、10μg、15μg、36μg、72μg、75μg、145μg、290μg、579μg或600μg利那洛肽。

[0024] 在一些实施例中，所述组合物包含9μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含10μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含25μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含50μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含75μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含100μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含150μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含145μg利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含290μg利那洛肽。

[0025] 在一些实施例中已发现，利那洛肽延迟释放组合物的稳定性可通过在组合物中包含适量空间位阻伯胺(如氨基酸)组分、阳离子(如金属阳离子)组分和/或聚合物组分来提高或改善。这些组分(例如)通过防止利那洛肽延迟释放组合物内的利那洛肽降解(例如，水分引起的降解反应，如水解反应、脱酰胺反应和/或多聚化反应)，减轻并/或降低该组合物

内利那洛肽降解的程度，来提高或增强这种组合物的稳定性。例如，在一些实施例中已发现，向这种组合物中添加或加入适量阳离子(如Mg^{2+}、Ca^{2+}、Zn^{2+})提高了组合物在防止利那洛肽氧化降解方面的稳定性。此外，在一些实施例中已发现，向组合物中加入适量空间位阻伯胺(例如氨基酸形式的空间位阻伯胺，如组氨酸)提高了组合物在防止(例如)甲醛或甲醛等同物与利那洛肽N端亲核加成方面的稳定性，例如通过充当清除剂并且/或者对组合物进行缓冲。此外，在一些实施例中已发现，向组合物中加入适量的空间位阻伯胺(如组氨酸)和阳离子(如Ca^{2+})两者，提高了组合物防止利那洛肽水解及形成甲醛(Cys^1-IMD)产物方面的稳定性。在一些实施例中还已发现，向延迟释放组合物中加入适量聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯醇)提高了组合物的稳定性，机理例如为：降低组合物内利那洛肽的迁移率和/或反应性(例如，通过与利那洛肽形成复合物或基质(例如，玻璃态基质和/或刚性基质)(如经由玻璃化反应))；防止利那洛肽与水分子之间形成氢键或减少两者间形成的氢键的数量；以及/或者增强利那洛肽的三维结构完整性。

[0026] 就这一点而言，在一些实施例中已发现，例如相比不包含阳离子和/或空间位阻伯胺和/或相同浓度的这些组分的类似组合物，将利那洛肽与特定浓度或摩尔比的阳离子和空间位阻伯胺组合于延迟释放药物组合物中，可引起组合物内利那洛肽的稳定性协同增强或改善。在一些实施例中，组合物可包含任何起稳定作用的量的空间位阻伯胺组分。在其他实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于400:1与1:1之间。在另外的实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于200:1与50:1之间。在其他实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺(如氨基酸)与利那洛肽的摩尔比可介于100:1与1:100之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与1:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于90:1与2:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于80:1与5:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于70:1与10:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于60:1与20:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于50:1与30:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于40:1与20:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与20:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与25:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与30:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与40:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与50:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与60:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与70:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比至少为5:1。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比至少为10:1。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比至少为20:1。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比至少为25:1。在一些实施例中，所述组合物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比至少为30:1。在一些实施例中，所述组合

物包含的空间位阻伯胺与利那洛肽的摩尔比至少为40:1。

[0027] 用于加入延迟释放组合物中的合适空间位阻伯胺例如为天然存在的氨基酸(如丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、葡甲胺、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸)、合成氨基酸(如羊毛硫氨酸、茶氨酸或1-氨基环己烷)、氨基糖(如壳聚糖或葡萄糖胺),或者它们的组合或混合物。在一些实施例中,所述组合物包含选自下列的氨基酸:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸,或它们的混合物。在一些实施例中,所述组合物包含选自下列的氨基酸:亮氨酸、异亮氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、半胱氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、脯氨酸、色氨酸,或者它们的组合或混合物。在一些实施例中,所述组合物包含选自下列的氨基酸:亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸,或者它们的组合或混合物。在一些实施例中,所述组合物包含选自下列的氨基酸:亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸,或者它们的组合或混合物。在一些实施例中,所述组合物包含选自下列的氨基酸:亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸,或者它们的组合或混合物。在一些实施例中,所述组合物包含选自下列的氨基酸:亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸,或者它们的组合或混合物。在一些实施例中,所述组合物包含亮氨酸、甲硫氨酸,或它们的混合物。在一些实施例中,所述组合物包含亮氨酸、异亮氨酸,或它们的混合物。在一些实施例中,所述组合物包含亮氨酸、丙氨酸,或它们的混合物。在一些实施例中,所述组合物包含亮氨酸。在一些实施例中,所述组合物包含异亮氨酸。在一些实施例中,所述组合物包含甲硫氨酸。在一些实施例中,所述组合物包含丙氨酸。在一些实施例中,所述组合物包含组氨酸。

[0028] 延迟释放组合物可包含任何起稳定作用的量的阳离子(如金属阳离子)。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于300:1与1:1之间。在另外的实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于250:1与30:1之间。在其他实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比可介于100:1与1:100之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与1:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于90:1与2:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于80:1与5:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于70:1与10:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于60:1与20:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于50:1与30:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于40:1与20:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与20:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与25:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与30:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与40:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与50:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与60:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与70:1之间。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比至少为5:1。在一些实施例中,所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的

摩尔比至少为10:1。在一些实施例中，所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比至少为20:1。在一些实施例中，所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比至少为25:1。在一些实施例中，所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比至少为30:1。在一些实施例中，所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比至少为40:1。在一些实施例中，所述组合物包含的阳离子与利那洛肽的摩尔比至少为60:1。

[0029] 可向所述组合物中加入任何合适的阳离子，例如任何合适的金属阳离子或有机阳离子。在一些实施例中，所述组合物包含选自下列的金属阳离子：钙、钾、镁、锌、铝、铁、锡、锰、铬、钴、镍、钡、钠，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含选自下列的金属阳离子：钙、钾、镁、锌、铝、锰、铬、钴、镍、钡、钠，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含选自下列的金属阳离子：铝、钙、钾、钠、镁、锰、锌，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含选自下列的金属阳离子：钙、镁、锰、锌，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含二价金属阳离子。在一些实施例中，所述组合物包含选自下列的二价金属阳离子：Al^{3+}、Ca^{2+}、Mg^{2+}、Zn^{2+}、Mn^{2+}，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含Mg^{2+}。在一些实施例中，所述组合物包含Ca^{2+}。在一些实施例中，所述组合物包含Zn^{2+}。在一些实施例中，所述组合物包含铝。

[0030] 此外，可将金属阳离子以任何合适的形式添加到组合物中，例如，作为具有任何适当的抗衡离子的任何可药用盐来加入。合适的金属盐包括(例如)氯化钙、碳酸钙、醋酸钙、氯化镁、醋酸镁、醋酸锌、氯化锌，或它们的混合物。在一些实施例中，所述组合物包含氯化钙、氯化镁、醋酸锌，或者它们的任何组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含氯化钙。在一些实施例中，所述组合物包含氯化镁。在一些实施例中，所述组合物包含醋酸锌。合适的有机阳离子包括(例如)氢氧化铵、D-精氨酸、L-精氨酸、叔丁胺、水合醋酸钙、碳酸钙、DL-苹果酸钙、氢氧化钙、胆碱、乙醇胺、乙二胺、甘氨酸、L-组氨酸、L-赖氨酸、氢氧化镁、N-甲基-D-葡糖胺、L-鸟氨酸盐酸盐、氢氧化钾、盐酸普鲁卡因、L-脯氨酸、吡哆醇、L-丝氨酸、氢氧化钠、DL-色氨酸、氨丁三醇、L-酪氨酸、L-缬氨酸、肉毒碱、牛磺酸、肌酸苹果酸、精氨酸α酮戊二酸、鸟氨酸α酮戊二酸、醋酸精胺、氯化亚精胺，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，有机阳离子选自N-甲基D-葡糖胺、胆碱、精氨酸、赖氨酸、普鲁卡因、氨丁三醇(TRIS)、精胺、N-甲基-吗啉、葡萄糖胺、N,N-双(2-羟乙基)甘氨酸、二氮杂二环十一烯、肌酸、精氨酸乙酯、金刚烷胺、金刚烷乙胺、鸟氨酸、牛磺酸、瓜氨酸，或者它们的组合或混合物。

[0031] 所述组合物可包含任何起稳定作用的量的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含按其总重量计1重量%至25重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含按其总重量计1重量%至10重量%的聚合物。

[0032] 在一些实施例中，所述组合物包含按其总重量计2重量%至4重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量%至75重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量%至55重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量%至35重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量%至30重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量%至25重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量%至25重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含5重量%至25重量%的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含10重量%至25重量%的聚合物。在一些实

施例中，所述组合物包含15重量％至25重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至22重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至22重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含5重量％至22重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含10重量％至22重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至20重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至20重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含5重量％至20重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含10重量％至20重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.01重量％至15重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.01重量％至10重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.01重量％至5重量％的聚合物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至95重量％，例如，5重量％至95重量％、15重量％至95重量％、25重量％至95重量％、35重量％至95重量％、45重量％至95重量％、0.1重量％至85重量％、1重量％至85重量％、5重量％至85重量％、15重量％至85重量％、25重量％至85重量％、35重量％至85重量％、0.1重量％至80重量％、1重量％至80重量％、5重量％至80重量％、15重量％至80重量％、25重量％至80重量％、35重量％至80重量％、0.1重量％至75重量％、1重量％至75重量％、5重量％至75重量％、15重量％至75重量％、25重量％至75重量％、35重量％至75重量％、0.1重量％至65重量％、1重量％至65重量％、5重量％至65重量％、15重量％至65重量％、25重量％至65重量％、35重量％至65重量％、0.1重量％至60重量％、1重量％至60重量％、5重量％至60重量％、15重量％至60重量％、25重量％至60重量％、或35重量％至60重量％的聚合物。

[0033] 在一些实施例中，所述聚合物在延迟释放组合物内充当稳定剂、保护性包衣，或充当成膜剂。在一些实施例中，延迟释放组合物包含的聚合物(如PVP或PVA)与利那洛肽的摩尔比介于80:1与300:1之间，例如介于100:1与200:1之间，介于110:1与190:1之间，或甚至介于120:1与180:1之间。在一些实施例中，延迟释放组合物包含的聚合物(如PVP或PVA)与利那洛肽的摩尔比大于约80:1，例如大于约100:1，或甚至大于约120:1。在一些实施例中，延迟释放组合物包含的聚合物(如PVP或PVA)与利那洛肽的重量比介于10:1与300:1之间，例如介于80:1与200:1之间，介于100:1与180:1之间，或甚至介于110:1与150:1之间。在一些实施例中，延迟释放组合物包含的聚合物(如PVP或PVA)与利那洛肽的重量比介于100:1与500:1之间，例如介于200:1与400:1之间，介于250:1与350:1之间，或甚至介于300:1与350:1之间。

[0034] 用于加入延迟释放组合物中的合适聚合物例如为聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醇低过氧化物(PVA-LP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、甲基丙烯酸酯聚合物、环糊精、糊精、葡聚糖、聚丙烯酸、壳聚糖、瓜尔胶、黄原胶、聚氧化乙烯(如聚乙烯聚丙烯氧化物)、聚乙烯基磺酸钠、聚乙二醇、聚精氨酸、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物、泊洛沙姆(如，购自巴斯夫公司(BASF)的Pluronic®产品)、藻酸盐、海藻糖、蔗糖、菊粉，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含选自下列的聚合物：PVP、PVA、甲基丙烯酸酯聚合物、环糊精、葡聚糖、聚丙烯酸、壳聚糖、瓜尔胶、黄原胶、聚氧化乙烯、聚乙二醇、聚精氨酸、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮醋酸乙烯酯共聚物、泊洛沙姆，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含PVP、PVA、聚氧化乙烯，或它们的混合物。在一些实施例中，所述组合物包含PVP、PVA，或它们的混

合物。在一些实施例中，所述组合物包含PVP。在一些实施例中，所述组合物包含PVA。

[0035] 在一些实施例中，延迟释放组合物包含两种或更多种稳定剂。例如，所述组合物可包含起稳定作用的量的聚合物和起稳定作用的量的空间位阻伯胺。此外，所述组合物可包含起稳定作用的量的聚合物和起稳定作用的量的阳离子(如金属阳离子)。另外，所述组合物可包含起稳定作用的量的空间位阻伯胺和起稳定作用的量的阳离子(如金属阳离子)。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的聚合物、起稳定作用的量的空间位阻伯胺和起稳定作用的量的阳离子(如金属阳离子)。

[0036] 在一些实施例中，延迟释放组合物包含起稳定作用的量的PVP，和起稳定作用的量的选自下列的氨基酸：组氨酸、丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或这些氨基酸的混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP，和起稳定作用的量的选自下列的氨基酸：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或这些氨基酸的混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP，和起稳定作用的量的亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸或者这些氨基酸的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP和起稳定作用的量的亮氨酸。

[0037] 在一些实施例中，延迟释放组合物包含起稳定作用的量的PVA，和起稳定作用的量的选自下列的氨基酸：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或这些氨基酸的混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA，和起稳定作用的量的选自下列的氨基酸：丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或这些氨基酸的混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA，和起稳定作用的量的亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸或者这些氨基酸的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA和起稳定作用的量的亮氨酸。

[0038] 在一些实施例中，延迟释放组合物包含起稳定作用的量的PVP和起稳定作用的量的阳离子(如金属阳离子)。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP和起稳定作用的量的二价金属阳离子。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP，和起稳定作用的量的Mg^{2+}、Ca^{2+}、Zn^{2+}或其盐，或者这些二价金属阳离子或其盐的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP，和起稳定作用的量的Ca^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP，和起稳定作用的量的Mg^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP，和起稳定作用的量的Zn^{2+}或其盐。

[0039] 在一些实施例中，延迟释放组合物包含起稳定作用的量的PVA和起稳定作用的量的阳离子(如金属阳离子)。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA和起稳定作用的量的二价金属阳离子。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA，和起稳定作用的量的Mg^{2+}、Ca^{2+}、Zn^{2+}或其盐，或者这些二价金属阳离子或其盐的组合或混合

物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA，和起稳定作用的量的Ca^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA，和起稳定作用的量的Mg^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA，和起稳定作用的量的Zn^{2+}或其盐。

[0040] 在一些实施例中，延迟释放组合物包含起稳定作用的量的选自亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸的氨基酸；以及起稳定作用的量的选自Mg^{2+}、Ca^{2+}、Zn^{2+}的二价金属阳离子或其盐，或者这些二价金属阳离子或其盐的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的选自亮氨酸和异亮氨酸的氨基酸；以及起稳定作用的量的选自Mg^{2+}、Ca^{2+}的二价金属阳离子或其盐，或者这些二价金属阳离子或其盐的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的选自亮氨酸和甲硫氨酸的氨基酸；以及起稳定作用的量的选自Ca^{2+}、Zn^{2+}的二价金属阳离子或其盐，或者这些二价金属阳离子或其盐的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的亮氨酸，和起稳定作用的量的Ca^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的阳离子和起稳定作用的量的空间位阻伯胺。在一些实施例中，所述组合物包含阳离子和空间位阻伯胺，其中阳离子与空间位阻伯胺的摩尔比(如Ca^{2+}与亮氨酸的摩尔比)至少为1.5:1，例如至少为2:1、至少为2.5:1、至少为3:1、至少为4:1、或甚至至少为5:1(例如，摩尔比介于1.5:1与5:1之间，例如，介于2:1与4:1之间)。

[0041] 在一些实施例中，延迟释放组合物包含：(i)起稳定作用的量的PVP或PVA，(ii)起稳定作用的量的亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸，以及(iii)起稳定作用的量的Mg^{2+}、Ca^{2+}、Zn^{2+}或其盐，或者这些二价金属阳离子或其盐的组合或混合物。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP、起稳定作用的量的亮氨酸和起稳定作用的量的金属阳离子。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA、起稳定作用的量的组氨酸，以及起稳定作用的量的Ca^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP、起稳定作用的量的亮氨酸，以及起稳定作用的量的Mg^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVP、起稳定作用的量的亮氨酸，以及起稳定作用的量的Zn^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA、起稳定作用的量的亮氨酸，以及起稳定作用的量的Ca^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA、起稳定作用的量的亮氨酸，以及起稳定作用的量的Mg^{2+}或其盐。在一些实施例中，所述组合物包含起稳定作用的量的PVA、起稳定作用的量的亮氨酸，以及起稳定作用的量的Zn^{2+}或其盐。

[0042] 在一些实施例中，所述组合物包含：(i)0.1重量%至30重量%的聚合物；(ii)空间位阻伯胺(如氨基酸)，其中伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与10:1之间；(iii)阳离子(如金属阳离子)，其中阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与40:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含：(i)5重量%至25重量%的聚合物；(ii)空间位阻伯胺(如氨基酸)，其中伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与30:1之间(例如，介于60:1与30:1之间，或甚至介于50:1与30:1之间)；(iii)阳离子(如金属阳离子)，其中阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与60:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含：(i)0.1重量%至30重量%的选自PVP和PVA的聚合物；(ii)选自亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸和甲硫氨酸的氨基酸，其中氨基酸与利那洛肽的摩尔比介于100:1与10:1之间；(iii)选自Ca^{2+}、Mg^{2+}和Zn^{2+}的金属阳离子，其中阳离

子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与40:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含：(i)5重量％至25重量％的选自PVP和PVA的聚合物；(ii)选自亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸和甲硫氨酸的氨基酸，其中氨基酸与利那洛肽的摩尔比介于100:1与30:1之间(例如，介于60:1与30:1之间)；(iii)选自Ca^{2+}、Mg^{2+}和Zn^{2+}的金属阳离子，其中阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与60:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含：(i)0.1重量％至30重量％(如5重量％至25重量％)的PVP或PVA；(ii)亮氨酸，其中亮氨酸与利那洛肽的摩尔比介于100:1与30:1之间(例如，介于60:1与30:1之间，或甚至介于50:1与30:1之间)；(iii)Ca^{2+}，其中Ca^{2+}与利那洛肽的摩尔比介于100:1与60:1之间。

[0043] 在一些实施例中，所述组合物包含：(i)45重量％至99重量％的聚合物；(ii)空间位阻伯胺(如氨基酸)，其中伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与10:1之间；(iii)阳离子(如金属阳离子)，其中阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与40:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含：(i)45重量％至70重量％的聚合物；(ii)空间位阻伯胺(如氨基酸)，其中伯胺与利那洛肽的摩尔比介于100:1与30:1之间(例如，介于60:1与30:1之间，或甚至介于50:1与30:1之间)；(iii)阳离子(如金属阳离子)，其中阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与60:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含：(i)45重量％至99重量％的选自PVP和PVA的聚合物；(ii)选自亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸和甲硫氨酸的氨基酸，其中氨基酸与利那洛肽的摩尔比介于100:1与10:1之间；(iii)选自Ca^{2+}、Mg^{2+}和Zn^{2+}的金属阳离子，其中阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与40:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含：(i)45重量％至70重量％的选自PVP和PVA的聚合物；(ii)选自亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸和甲硫氨酸的氨基酸，其中氨基酸与利那洛肽的摩尔比介于100:1与30:1之间(例如，介于60:1与30:1之间)；(iii)选自Ca^{2+}、Mg^{2+}和Zn^{2+}的金属阳离子，其中阳离子与利那洛肽的摩尔比介于100:1与60:1之间。在一些实施例中，所述组合物包含：(i)45重量％至99重量％(如45重量％至70重量％)的PVP或PVA；(ii)亮氨酸，其中亮氨酸与利那洛肽的摩尔比介于100:1与30:1之间(例如，介于60:1与30:1之间，或甚至介于50:1与30:1之间)；(iii)Ca^{2+}，其中Ca^{2+}与利那洛肽的摩尔比介于100:1与60:1之间。

[0044] 延迟释放组合物(如延迟释放片剂)还可包含任何一种或多种填充剂。合适的填充剂包括但不限于淀粉、碳酸钙、硫酸钙、羟丙基甲基纤维素、果糖、甲基纤维素、葡萄糖结合剂(dextrates)、右旋糖、葡聚糖、乳糖醇、麦芽糖、蔗糖、山梨醇、异麦芽酮糖醇(isomalt)、预糊化淀粉、磷酸二钙、微晶纤维素、甘露醇、明胶、海藻糖、赤藓醇、麦芽糖醇、乳糖、葡萄糖，或者它们的组合或混合物。在一些实施例中，填充剂为异麦芽酮糖醇。在一些实施例中，填充剂为明胶。在一些实施例中，填充剂为甘露醇。在一些实施例中，填充剂为预糊化淀粉。在一些实施例中，填充剂为微晶纤维素。

[0045] 延迟释放组合物(如延迟释放片剂)可包含任何适宜浓度的填充剂。在一些实施例中，例如，所述组合物包含按其总重量计浓度为0.1重量％至99重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，例如，所述组合物包含按其总重量计浓度为1重量％至95重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，例如，所述组合物包含按其总重量计浓度为10重量％至90重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，例如，所述组合物包含按其总重量计浓度为20重量％至90重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，例如，所述组合物包含按其总重量计浓度为25重量％至85重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，例如，所述组

合物包含按其总重量计浓度为30重量％至80重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，例如，所述组合物包含按其总重量计浓度为40重量％至70重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，例如，所述组合物包含按其总重量计浓度为10重量％至60重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，例如，所述组合物包含按其总重量计浓度为20重量％至50重量％的一种或多种填充剂。在一些实施例中，所述组合物包含按其总重量计浓度为至少20重量％，例如至少40重量％、至少60重量％、至少70重量％、至少80重量％或至少90重量％的一种或多种填充剂。

[0046] 在一些实施例中，延迟释放组合物(如延迟释放膜)包含一种或多种增塑剂。合适的增塑剂包括但不限于聚乙二醇、丙二醇、甘油、丙三醇、甘油一醋酸酯、甘油二醋酸酯、甘油三醋酸酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三乙酯、蓖麻油、乙酰化单酸甘油酯、山梨醇或它们的组合。在示例性实施例中，制剂中增塑剂的浓度可为约0重量％至约30重量％，例如，约1重量％至约20重量％、约0重量％至约10重量％、约1重量％至约5重量％，或者甚至0重量％至约4重量％。

[0047] 在一些实施例中，延迟释放组合物包含成膜剂、水溶性聚合物、pH敏感性聚合物、可生物降解的聚合物或它们的组合。可用于本发明的口腔溶出制剂的水溶性聚合物、pH敏感性聚合物或可生物降解的聚合物包括但不限于纤维素衍生物、合成聚合物、聚丙烯酸酯和天然树胶。例如，用于本发明的口腔溶出制剂的水溶性聚合物可包括但不限于甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸丁酸纤维素、直链淀粉、葡聚糖、酪蛋白、普鲁兰、明胶、果胶、琼脂、卡拉胶、黄原胶、黄芪胶、瓜尔胶、金合欢胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、聚氧化乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、环糊精、羧基乙烯基聚合物、海藻酸钠、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯或它们的混合物。在示例性实施例中，制剂中水溶性聚合物的浓度可为约20重量％至约90重量％，优选介于约40重量％至约80重量％之间。

[0048] 在一些实施例中，pH敏感性聚合物是Eudagrit® L100，其pH阈值为6.0。在一些实施例中，pH敏感性聚合物是Eudagrit® S100，其pH阈值为7.0。在一些实施例中，pH敏感性聚合物是Eudagrit® L-30D，其pH阈值为5.6。在一些实施例中，pH敏感性聚合物是Eudagrit® FS 30D，其pH阈值为6.8。在一些实施例中，pH敏感性聚合物是Eudagrit® L00-55，其pH阈值为5.5。在一些实施例中，pH敏感性聚合物为聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯，其pH阈值为5.0。在一些实施例中，pH敏感性聚合物为羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，其pH阈值为4.5-4.8。在一些实施例中，pH敏感性聚合物为羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯50，其pH阈值为5.2。在一些实施例中，pH敏感性聚合物为羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯55，其pH阈值为5.4。在一些实施例中，pH敏感性聚合物为醋酸纤维素偏苯三酸酯，其pH阈值为4.8。在一些实施例中，pH敏感性聚合物为醋酸纤维素邻苯二甲酸酯，其pH阈值为5.0。

[0049] 本领域技术人员阅读本发明后应当理解，可加入其他组分来增强延迟释放组合物的一种或多种特性。在一些实施例中，例如，延迟释放组合物可包含一种或多种崩解剂、润滑剂、防结块添加剂、抗微生物剂、消泡剂、乳化剂、表面活性剂、缓冲剂和/或着色剂。

[0050] 合适的崩解剂包括(例如)琼脂、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、聚维酮、波拉克林钾、羟基乙酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其他淀粉、预糊化淀粉、粘土、其他褐藻胶、其他纤维素、树胶,以及它们的混合物。在一些实施例中,崩解剂为交联聚维酮。在一些实施例中,崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0051] 合适的润滑剂包括(例如)硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其他二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、syloid硅胶(AEROSIL® 200,美国马里兰州巴尔的摩格雷斯公司(W.R.Grace Co.,Baltimore,MD USA))、合成二氧化硅的凝聚型气溶胶(美国德克萨斯州普莱诺赢创德固赛公司(Evonik Degussa Co.,Plano,TX USA))、热解二氧化硅(CAB-O-SIL,美国马萨诸塞州波士顿卡博特公司(Cabot Co.,Boston,MA USA)),以及它们的混合物。

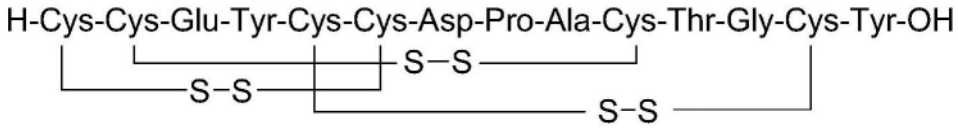
[0052] 合适的防结块添加剂包括(例如)硅酸钙、硅酸镁、二氧化硅、胶态二氧化硅、滑石、甘油酯(glyceryl),以及它们的混合物。

[0053] 可(例如)用作利那洛肽组合物的防腐剂的合适抗微生物添加剂包括(例如)苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苯甲醇、对羟基苯甲酸丁酯、氯化十六烷基吡啶、甲酚、氯丁醇、脱氢醋酸、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、苯酚、苯乙醇、苯氧乙醇、醋酸苯汞、硝酸苯汞、山梨酸钾、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、脱氢醋酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞、百里酚,以及它们的混合物。

[0054] 所述组合物还可包含任何合适的可药用的载体或介质。合适的可药用载体包括(例如)任何溶剂、分散剂、pH缓冲剂、包衣、促吸收剂、控释剂,以及一种或多种惰性赋形剂(如填充剂、淀粉、多元醇、成粒剂、微晶纤维素、稀释剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂)等等。另外,所述组合物可包含任何所需的附加组分、添加剂和/或物质,例如,表面活性添加剂、分散添加剂、保湿剂、助悬剂、增溶剂、缓冲剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、调味剂等。在一些实施例中,所述组合物包含一种或多种与利那洛肽相互作用的离子物质。

[0055] 所述组合物还可包含任何合适的pH缓冲剂。在一些实施例中,pH缓冲剂以足以实现利那洛肽等电点的量存在于所述组合物中。就这一点而言,所述组合物可具有任何所需的pH。在一些实施例中,所述组合物的pH为2至5(例如,pH为2至4.5,pH为2至4,pH为2.5至4,pH为2.5至3.5,pH为2.5至3,或者甚至pH为3)。

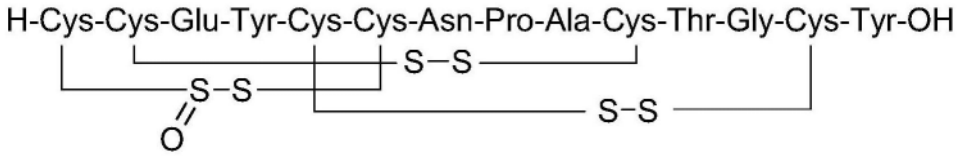
[0056] 在一些实施例中,所述组合物包含利那洛肽和水解产物,例如,包含或具有以下结构的水解产物:



所述组合物可包含任何所需浓度的水解产物。在一些实施例中,所述组合物包含少于10重量%的水解产物。在一些实施例中,所述组合物包含少于7重量%的水解产物。在一些实施例中,所述组合物包含少于6重量%的水解产物。在一些实施例中,所述组合物包含少于5重量%的水解产物。在一些实施例中,所述组合物包含少于4重量%的水解产物。在一些实施例中,所述组合物包含少于3重量%的水解产物。在一些实施例中,所述组合物包含少于2重量%的水解产物。在一些实施例中,所述组合物包含少于1重量%的水解产物。在

一些实施例中，所述组合物包含0.01重量％至10重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至7重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至5重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至5重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至5重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至4重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至4重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至4重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至3重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至3重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至3重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至2.5重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至2.5重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至2.5重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至2重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至2重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至2重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至1.5重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至1.5重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至1重量％的水解产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至1重量％的水解产物。

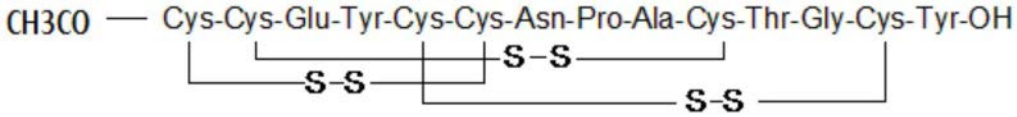
[0057] 在一些实施例中，所述组合物包含利那洛肽和氧化产物，例如，包含或具有以下结构的氧化产物：



另外，或作为替代，所述组合物包含利那洛肽和下述氧化产物：其具有示出的结构，但在示出的六个半胱氨酰硫中的任一个或多个处发生氧化。所述组合物可包含任何所需浓度的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于10重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于7重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于6重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于4重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于3重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于2重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于1重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.01重量％至10重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至7重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至4重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至4重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至4重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至3重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至3重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至3重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至2.5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包

含0.5重量％至2.5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至2.5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至2重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至2重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至2重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至1.5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至1.5重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至1重量％的氧化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至1重量％的氧化产物。

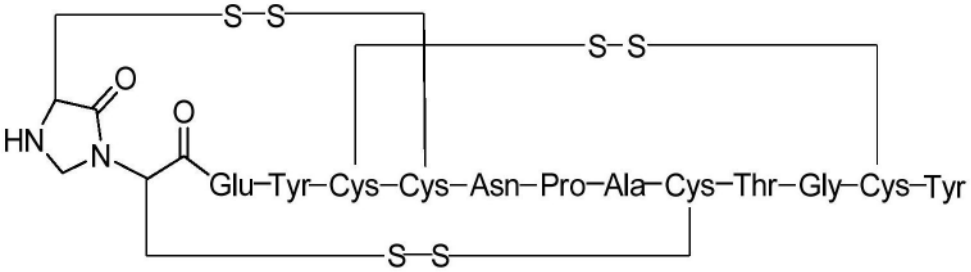
[0058] 在一些实施例中，所述组合物包含利那洛肽和乙酰化产物，例如，包含或具有以下结构的乙酰化产物：



所述组合物可包含任何所需浓度的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于10重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于7重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于6重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于4重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于3重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于2重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含少于1重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.01重量％至10重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至7重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至4重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至4重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至4重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至3重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至3重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至3重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至2.5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至2.5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至2.5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至2重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至2重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含1重量％至2重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至1.5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至1.5重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.1重量％至1重量％的乙酰化产物。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量％至1重量％的乙酰化产物。

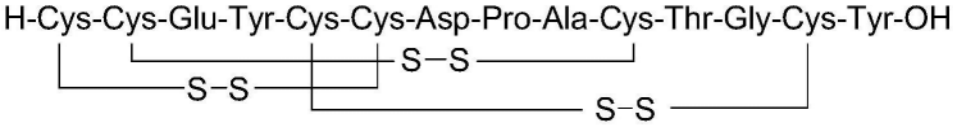
[0059] 在一些实施例中，提供了一种药物组合物，该药物组合物包含利那洛肽和一种或多种选自下列的肽：

i.肽（“Cys^1-IMD”）或其可药用盐，其中所述肽包含以下氨基酸结构：



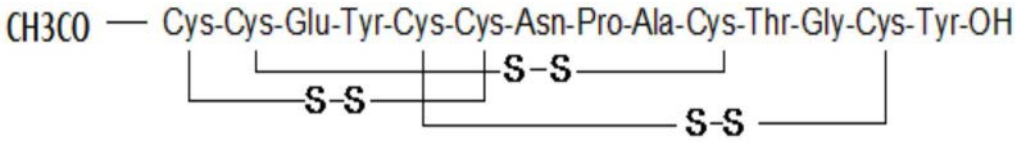
;

ii.水解肽(“Asp^7”)或其可药用盐,其中所述肽包含以下氨基酸结构:



;

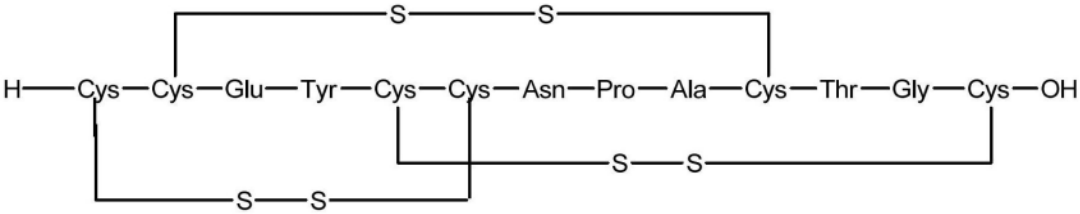
iii.乙酰化肽(“Cys^1-N-乙酰基”)或其可药用盐,其中所述肽包含以下氨基酸结构:



;

iv.利那洛肽三硫化物肽或其可药用盐,其中所述肽包含氨基酸序列Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr,其中附加的硫原子可连接到六个半胱氨酰硫中的任一个上;

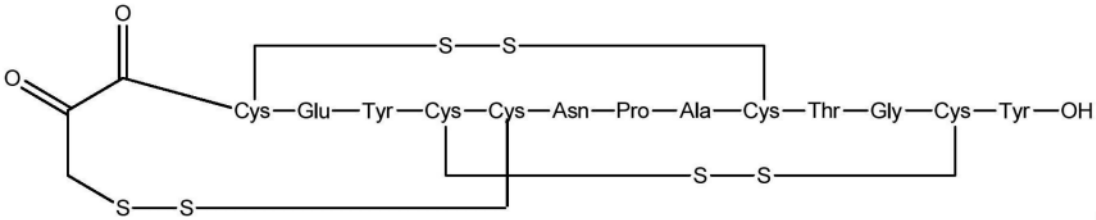
v.肽(“$Des\text{-}Tyr^{14}$”)或其可药用盐,其中所述肽包含以下氨基酸结构:



;

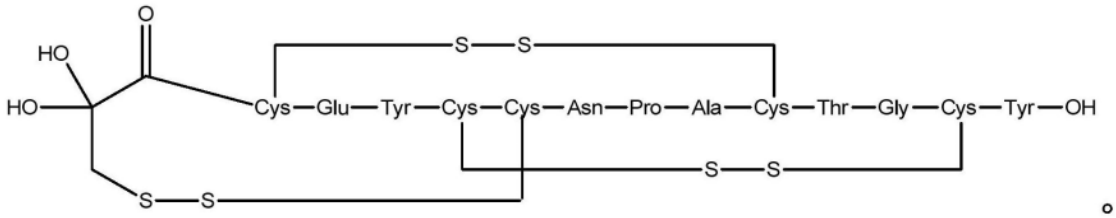
或者

vi.肽(Cys^1-α-酮)或其可药用盐,其中所述肽包含以下氨基酸结构:



。

[0060] 在一些实施例中,肽Cys^1-α-酮可以以其水合形式或其可药用盐形式存在,其中所述肽包含以下氨基酸结构:



本领域的技术人员会认识到，肽Cys^1-α-酮易于在其水合物与酮形式之间转化。

[0061] 在一些实施例中，肽Cys^1-α-酮占所述组合物重量不足约15%，占所述组合物重量不足约10%，占所述组合物重量不足约7%，占所述组合物重量不足约5%，占所述组合物重量不足约4%，占所述组合物重量不足约3%，占所述组合物重量不足约2%，占所述组合物重量不足约1.5%，或占所述组合物重量不足约1%。在其他示例性实施例中，肽Cys^1-α-酮占所述组合物重量约0.01%至约15%，占所述组合物重量约0.05%至约10%，占所述组合物重量约0.05%至约7%，或占所述组合物重量约0.05%至约5%。

[0062] 在一些实施例中，肽Cys^1-IMD占所述组合物重量不足约15%，占所述组合物重量不足约10%，占所述组合物重量不足约7%，占所述组合物重量不足约5%，占所述组合物重量不足约4%，占所述组合物重量不足约3.5%，占所述组合物重量不足约3%，占所述组合物重量不足约2%，或占所述组合物重量不足约1%。在其他示例性实施例中，肽Cys^1-IMD占所述组合物重量约0.01%至约15%，占所述组合物重量约0.05%至约10%，占所述组合物重量约0.05%至约7%，或占所述组合物重量约0.05%至约5%。

[0063] 在一些实施例中，水解肽(“Asp^7”)占所述组合物重量不足约15%，占所述组合物重量不足约10%，占所述组合物重量不足约7%，占所述组合物重量不足约5%，占所述组合物重量不足约4%，占所述组合物重量不足约3.5%，占所述组合物重量不足约3%，占所述组合物重量不足约2%，或占所述组合物重量不足约1%。在其他示例性实施例中，水解肽(“Asp^7”)占所述组合物重量约0.01%至约15%，占所述组合物重量约0.05%至约10%，占所述组合物重量约0.05%至约7%，或占所述组合物重量约0.05%至约5%。

[0064] 在一些实施例中，乙酰化肽(“Cys^1-N-乙酰基”)占所述组合物重量不足约15%，占所述组合物重量不足约10%，占所述组合物重量不足约7%，占所述组合物重量不足约5%，占所述组合物重量不足约4%，占所述组合物重量不足约3.5%，占所述组合物重量不足约3%，占所述组合物重量不足约2%，或占所述组合物重量不足约1%。在其他示例性实施例中，乙酰化肽(“Cys^1-N-乙酰”)占所述组合物重量约0.01%至约15%，占所述组合物重量约0.05%至约10%，占所述组合物重量约0.05%至约7%，或占所述组合物重量约0.05%至约5%。

[0065] 在一些实施例中，利那洛肽三硫化物肽占所述组合物重量不足约15%，占所述组合物重量不足约10%，占所述组合物重量不足约7%，占所述组合物重量不足约5%，占所述组合物重量不足约4%，占所述组合物重量不足约3.5%，占所述组合物重量不足约3%，占所述组合物重量不足约2%，或占所述组合物重量不足约1%。在其他示例性实施例中，利那洛肽三硫化物肽占所述组合物重量约0.01%至约15%，占所述组合物重量约0.05%至约10%，占所述组合物重量约0.05%至约7%，或占所述组合物重量约0.05%至约5%。

[0066] 在一些实施例中，肽Des-Tyr^{14}占所述组合物重量不足约15%，占所述组合物重量不足约10%，占所述组合物重量不足约7%，占所述组合物重量不足约5%，占所述组合物重

量不足约4%，占所述组合物重量不足约3.5%，占所述组合物重量不足约3%，占所述组合物重量不足约2%，或占所述组合物重量不足约1%。在其他示例性实施例中，肽Des-Tyr^{14}占所述组合物重量约0.01%至约15%，占所述组合物重量约0.05%至约10%，占所述组合物重量约0.05%至约7%，或占所述组合物重量约0.05%至约5%。

[0067] 在一些实施例中，所述组合物包含利那洛肽和任何所需浓度的多聚体。在一些实施例中，所述组合物包含少于10重量%的多聚体。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量%至1重量%的多聚体。

[0068] 在一些实施例中，所述组合物包含有效量的利那洛肽和任何所需量的还原形式利那洛肽。如本文所用，术语“还原形式利那洛肽”是指在半胱氨酸氨基酸之间没有二硫键的利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含少于10重量%的还原形式利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量%至1重量%的还原形式利那洛肽。

[0069] 在一些实施例中，所述组合物包含有效量的利那洛肽和任何所需量的凑集形式(scrambled form)利那洛肽。如本文所用，术语“凑集形式利那洛肽”是指在Cys_1与Cys_{10}之间、Cys_1与Cys_{13}之间、Cys_1与Cys_5之间、Cys_1与Cys_2之间、Cys_2与Cys_6之间、Cys_2与Cys_{13}之间、Cys_2与Cys_5之间、Cys_5与Cys_6之间和/或Cys_5与Cys_{10}之间有二硫键的利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含0.5重量%至1重量%的凑集形式利那洛肽。在一些实施例中，所述组合物包含少于10重量%的凑集形式利那洛肽。

[0070] 在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约10重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约8重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约7重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约6.5重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约6重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约5.5重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约5重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约4重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约3重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约2.5重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约2重量%。在一些实施例中，所述组合物的总降解物浓度小于约1重量%。

[0071] 在一些实施例中，所述组合物可通过喷雾干燥制备，其中喷雾干燥是用于制备药物微粒(如微胶囊或微球)的技术。经喷雾干燥的肽在溶出时通常保留其生物活性，而且可具有有用的物理特征(包括均匀粒度和球体形状)。另外，由喷雾干燥制备的微粒通常是自由流动的，这有助于药物制造工艺(诸如形成片剂和填充胶囊)。喷雾干燥工艺还因为可易于按比例放大以便临床制造与商业制造而具有实用性。在一个实施例中，喷雾缓冲剂包含HCl、组氨酸、1.5%PVA和0.6%滑石。该配方可用于生产36μg至290μg之间的较低剂量范围。

[0072] 所述组合物在施用时会溶出，从而在胃肠道内的目标区域中释放利那洛肽。所述制剂可在由多种不同因素决定的时间段内释放利那洛肽。这些因素包括制剂的尺寸、利那洛肽的浓度，以及利那洛肽分散于整个制剂的方式。例如，通过改变制剂的厚度与表面积，可调节溶出速率。厚制剂的溶出速率将小于其他方面类似的薄制剂，因而可能需要施用高剂量利那洛肽。

[0073] 在一些实施例中，延迟释放组合物在目标pH条件下的崩解时间短于约60分钟。在一些实施例中，延迟释放组合物在目标pH条件下的崩解时间短于约30分钟。在一些实施例

中，延迟释放组合物的崩解时间短于约25分钟。在一些实施例中，延迟释放组合物的崩解时间短于约20分钟。在一些实施例中，延迟释放组合物的崩解时间短于约15分钟。在一些实施例中，延迟释放组合物的崩解时间短于约10分钟。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后，在不到约30分钟内崩解。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后，在不到约25分钟内崩解。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后，在不到约20分钟内崩解。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后，在不到约15分钟内崩解。

[0074] 在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后60分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约75％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约75％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约80％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约85％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约90％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约95％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约99％。

[0075] 在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后15分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约40％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后15分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约50％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后15分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约60％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后15分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约70％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后15分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约80％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后15分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约85％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后15分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约90％。在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后15分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约95％。

[0076] 在一些实施例中，延迟释放组合物在进入目标环境后约2至约2小时之间，释放其中所含的利那洛肽的至少约80％。

[0077] 在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于5的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约75％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于5的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约80％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于5的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约85％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于5的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约90％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于5的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约95％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于5的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约99％。

[0078] 在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于7的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约75％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于7的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约80％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于7的pH

后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约85％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于7的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约90％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于7的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约95％。在一些实施例中，延迟释放组合物在接触大于7的pH后30分钟内释放其中所含的利那洛肽的至少约99％。

[0079] 在一些实施例中，可通过将利那洛肽的IR组合物和DR组合物合并在一种剂型中，来配制利那洛肽组合物。例如，可通过将IR微丸与DR微丸填充到一个胶囊内，来制备利那洛肽DR胶囊。视药物释放曲线的要求而定，这种胶囊内的IR微丸和DR微丸的量可从1重量％至99重量％变化。在一些实施例中，例如，DR胶囊包含至少约50％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约55％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约60％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约65％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约70％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约75％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约80％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约85％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约90％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约92％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约94％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约96％DR微丸，其余的是IR微丸。在一些实施例中，胶囊包含至少约98％DR微丸，其余的是IR微丸。

[0080] 在一些实施例中，利那洛肽DR组合物被配制用于将利那洛肽递送到回肠、回肠末端或结肠。

[0081] 在一些实施例中，利那洛肽DR组合物被配制用于将利那洛肽递送到结肠。

[0082] 所述组合物可用于治疗响应于GC-C受体激动剂治疗的其他疾病、障碍或病症。所述组合物可用于治疗患者(如哺乳动物或人类)的任何胃肠疾病和/或病症，或者与此相关的炎症或疼痛。本发明的延迟释放组合物可用于治疗各种病症，但特别适用于治疗胃肠疾病，诸如肠易激综合征(“IBS”)(例如，伴有便秘的IBS(即“IBS-c”)、伴有腹泻的IBS(即“IBS-d”)、或伴有便秘和腹泻的混合型IBS(即“IBS-m”))、便秘(例如，慢性特发性便秘)、结肠癌、憩室炎、间质性膀胱炎，以及腹痛或内脏痛。

[0083] 适当的此类胃肠疾病和病症还包括但不限于肠易激综合征、伴有便秘的肠易激综合征、结肠癌、消化不良(包括功能性消化不良或非溃疡性消化不良)、胃肠动力障碍、功能性胃肠疾病、胃食管反流病(GERD)、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎性肠病、功能性烧心、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻(或结肠假性梗阻)，与便秘相关的疾病和病症例如慢性便秘、阿片类药物所致便秘、术后便秘(术后肠梗阻)，以及与神经病变相关的便秘，或这些胃肠疾病和病症的症状的组合(诸如肠易激综合征与慢性便秘的组合)、与神经病变相关的便秘(例如，与帕金森氏病相关的便秘)、与囊性纤维化或甲状腺疾病相关的便秘。在一些实施例中，提供了用于治疗被诊断患有一种或多种胃肠疾病或病症的患者(如哺乳动物或人类)的胃肠疾病的方法，其中该方法包括向该患者施用有效量的所述组合物。

[0084] 在一些实施例中，治疗胃肠疾病的方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述组合物。所述胃肠疾病选自：肠易激综合征(IBS)、便秘、功能性胃肠疾病、胃食管反流病、功能性烧心、炎性肠病、消化不良、憩室炎疼痛、内脏痛或腹痛、前列腺炎、睾丸痛、腹

腔炎症或内脏炎症、膀胱疼痛综合征、子宫内膜异位症、外阴痛或直肠疼痛。在一些实施例中，便秘为慢性便秘、特发性便秘、慢性特发性便秘、术后肠梗阻所致便秘、或使用阿片类药物引起的便秘。在其他实施例中，肠易激综合征为伴有便秘的肠易激综合征(IBS-c)、伴有腹泻的肠易激综合征(IBS-d)或混合型肠易激综合征(IBS-m)。

[0085] 在一些实施例中，提供了治疗疾病的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述组合物。在一些实施例中，所述疾病是选自下列的癌症：结肠直肠/局部转移结肠直肠癌、肠息肉、巴雷特食道症、胃肠道癌、肺癌、上皮细胞癌或癌前期生长或转移性生长、息肉、乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、食道癌、睾丸癌。

[0086] 在一些实施例中，提供了用于在有需要的患者中预防胃肠道癌或增生或者预防胃肠道癌或增生复发的方法，该方法包括向该患者施用有效量的所述组合物或口服剂型。在一些实施例中，癌或增生为结肠直肠癌、肠息肉或胃肠上皮细胞的癌前期生长或转移性生长。在一些实施例中，所述组合物或口服剂型与有效量的COX-2抑制剂同时施用或循序施用。高度选择性COX-2抑制剂和选择性COX-2抑制剂的例子包括依托考昔、罗非考昔、鲁米考昔、伐地考昔、塞来考昔(Celebrex®)、舒林酸、双氯芬酸、美洛昔康和依托度酸。抑制COX-2的非选择性NSAID包括萘普生、布洛芬、水杨酸钠和二氟尼柳。如本文所用，术语“预防”或“防止”意指相比未用本文所述组合物治疗过的患者，阻止、延缓癌或增生的发作(即，延长疾病有临床表现之前的时间)或复发，并且/或者降低患上癌或增生的风险。

[0087] 在一些实施例中，提供了用本文所述的组合物和口服剂型治疗小儿患者的胃肠疾病的方法。在一些实施例中，提供了用于治疗被诊断患有一种或多种胃肠疾病或病症的小儿患者的胃肠疾病的方法，其中该方法包括向该患者施用有效量的所述组合物或口服剂型。在一些实施例中，提供了使用所述组合物和口服剂型治疗胃肠疾病的方法，所述胃肠疾病包括但不限于胃肠动力障碍、肠易激综合征、便秘为主型肠易激综合征(IBS-c)、混合型肠易激综合征(IBS-m)、慢性便秘、慢性特发性便秘、阿片类药物所致便秘、术后便秘(术后肠梗阻)、与神经病变相关的便秘、与囊性纤维化或甲状腺疾病相关的便秘、消化不良(包括功能性消化不良或非溃疡性消化不良)、胃轻瘫、胃肠动力障碍、功能性胃肠疾病、胃食管反流病(GERD)、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、功能性烧心、慢性假性肠梗阻(或结肠假性梗阻)、内脏痛、腹痛、骨盆痛、肛裂疼痛、与外阴痛相关的疼痛、与子宫内膜异位症相关的疼痛、与纤维肌痛相关的疼痛、功能性腹痛、间质性膀胱炎疼痛、憩室炎、与憩室炎相关的疼痛，以及与腹型口炎性腹泻相关的疼痛。在一些实施例中，提供了用本文所述的组合物和口服剂型治疗小儿患者的IBS-c、IBS-m或慢性便秘(如慢性特发性便秘)的方法。在一些实施例中，提供了在有需要的小儿患者中治疗IBS-c的方法。在一些实施例中，提供了在有需要的小儿患者中治疗慢性特发性便秘的方法。

[0088] 在一些实施例中，用于治疗或缓解疼痛的方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述组合物。在一些实施例中，所述疼痛选自内脏痛；腹痛；骨盆痛；或与下列相关的疼痛：胃肠疾病、性病、膀胱疼痛综合征、憩室炎疼痛、前列腺炎、睾丸痛、子宫内膜异位症、外阴痛、直肠疼痛或间质性膀胱炎。在一些实施例中，所述疼痛选自骨盆痛、与直肠炎相关的疼痛、肛裂疼痛、与外阴痛相关的疼痛、与子宫内膜异位症相关的疼痛、与纤维肌痛相关的疼痛、功能性腹痛、间质性膀胱炎疼痛、与性病相关的疼痛、憩室炎、与憩室炎相关的疼

痛，以及与腹型口炎性腹泻相关的疼痛。

[0089] 在另一个实施例中，所述方法用于在有需要的患者中提高肠动力，包括向该患者施用有效量的所述组合物。肠动力涉及胃、小肠、结肠和直肠的自发协调舒张(dissention)和收缩，作用是在消化过程中运送食物通过胃肠道。在一些实施例中，所述疾病为术后肠梗阻或使用阿片类药物引起的便秘。

[0090] 在示例性实施例中，所述方法可包括向有需要的患者施用治疗有效量的所述药物组合物。为实现受试对象的期望结果(诸如期望的治疗和/或症状缓解)所需的包含利那洛肽或其可药用盐的组合物的有效量取决于若干公知的因素，诸如待治疗疾病的类别和严重程度，以及待治疗患者的年龄、体重，等等。

[0091] 在一些实施例中，所述组合物或口服剂型作为片剂、胶囊或小药囊施用给有需要的小儿患者。在一些实施例中，打开装有所述组合物的小药囊，将内容物撒在食物(诸如苹果酱)上或搅拌进食物(诸如苹果酱)中，或者搅拌进饮料(诸如水)中。在一些实施例中，用流体(诸如水)送服整粒胶囊，或打开胶囊将内容物撒在食物上、或搅拌进食物或饮料中。片剂可被整个吞下，可被压碎并搅拌进食物或饮料中，或者可被配制成咀嚼片。

[0092] 所述药物组合物的施用是其疾病或障碍的有效治疗方案的受试对象或患者优选地是人类，但也可为任何动物，包括临床试验、筛选实验或活性实验背景下的试验动物。因此，本领域普通技术人员容易理解，本文所述的方法、化合物和组合物特别适用于施用给任何动物(尤其是哺乳动物)，包括但决不限于人类、啮齿动物和非啮齿动物(诸如猫科或犬科受试对象)、农畜(诸如但不限于牛科、马科、山羊、绵羊和猪科受试对象)、野生动物(不论是生活在野外、还是在动物园里)、研究动物(诸如小鼠、大鼠、兔、山羊、绵羊、猪、狗、猫等)、禽类物种(诸如鸡、火鸡、鸣禽等)例如用于兽医医疗应用的禽类物种。

[0093] 在一些实施例中，利那洛肽组合物可被配制为经直肠施用的直肠剂型。直肠剂型包括但不限于直肠栓剂、直肠泡沫剂或气雾剂、灌肠剂、直肠凝胶剂和直肠软膏剂。在一些实施例中，直肠剂型可施用给有需要的患者。在一些实施例中，直肠剂型可施用给患者以治疗腹痛或直肠疼痛，源自肛裂、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病或炎性肠病的疼痛。在一些实施例中，直肠剂型可施用给小儿患者或老年患者。

[0094] 在一些实施例中，利那洛肽的成人有效剂量范围为每天口服25μg至6mg。在一些实施例中，剂量范围为每天口服15μg至2mg。在一些实施例中，成人剂量范围为每天口服50μg至1mg(例如，15μg、36μg、50μg、72μg、100μg、145μg、150μg、200μg、250μg、290μg、300μg、350μg、400μg、450μg、500μg、550μg、579μg、600μg、650μg、700μg、750μg、800μg、850μg、900μg、950μg或1mg)。在一些实施例中，成人剂量范围为每天口服36μg至290μg。在一些实施例中，剂量范围为每天口服100μg至600μg。在一些实施例中，剂量为每天口服50μg、100μg、150μg、200μg、300μg、400μg、500μg或600μg利那洛肽。在一些实施例中，剂量为每天口服50μg利那洛肽。在一些实施例中，剂量为每天口服100μg利那洛肽。在一些实施例中，剂量为每天口服145μg利那洛肽。在一些实施例中，剂量为每天口服200μg利那洛肽。在一些实施例中，剂量为每天口服290μg利那洛肽。在一些实施例中，剂量为每天口服400μg利那洛肽。在一些实施例中，剂量为每天口服500μg利那洛肽。在一些实施例中，剂量为每天口服600μg利那洛肽。

[0095] 在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.05μg至2mg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.05μg至100μg。在一些实施例中，利

那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.1μg至90μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.1μg至50μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.1μg至25μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.1μg至10μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.1μg至5μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.1μg至1μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.1μg至0.5μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.1μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.15μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.25μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服0.5μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服3.5μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服15μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服36μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服45μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服60μg。在一些实施例中，利那洛肽的小儿有效剂量范围为每天口服90μg。在一些实施例中，单位剂型等于日剂量。

[0096] 在一些实施例中，单位剂型在当天任何时间随食物一同施用、在当天任何时间不随食物一同施用，或在整夜禁食后随食物一同施用(例如，随早餐一同施用)。在一些实施例中，单位剂型一天施用一次、一天施用两次或一天施用三次。在一些实施例中，一份、两份或三份单位剂型将包含口服日剂量的利那洛肽。判断施用给患者的化合物的精确量将是主治医师的责任。然而，所用剂量将取决于多种因素，包括患者的年龄和性别、待治疗的确切疾病及其严重程度。

[0097] 在一些实施例中，所述组合物作为单一疗法施用。在一些实施例中，所述组合物基本上由有效量的利那洛肽组成。在一些实施例中，所述组合物由有效量的利那洛肽组成。

[0098] 在一些实施例中，所述组合物直接施用给患者，例如以延迟释放片剂或延迟释放胶囊的形式施用。在一些实施例中，所述组合物先溶出、崩解并且/或者混合于食物或饮料之上或之内，再施用给患者(如老年患者或小儿患者)。在一些实施例中，所述组合物先溶出或崩解于任选包含稳定剂、防腐剂、甜味剂等物质的液体、溶液或流体中，再施用给患者(如老年患者或小儿患者)。在一些实施例中，所述组合物为多剂量组合物，也就是说，包含两份、三份、五份、七份、十份、十五份、二十份、二十五份、三十份、四十份、五十份、六十份、七十份、八十份、九十份或更多份日剂量的利那洛肽。

[0099] 在其他实施例中，所述组合物作为联合疗法的一部分施用。例如，组合物可与其他药物或疗法联合使用，所述其他药物或疗法用于治疗、预防、抑制和/或缓解本发明化合物可对其起作用的疾病或病症。利那洛肽可与其他药物共同施用或共同配制。在一个实施例中，利那洛肽组合物可与用于治疗胃肠疾病的其他药物共同施用，所述其他药物包括但不限于抑酸剂，诸如组胺-2受体激动剂(H2A)和/或质子泵抑制剂(PPI)。在一个实施例中，利那洛肽组合物可与用于治疗胃肠疾病的其他药物共同施用，所述其他药物包括5-ASA(诸如美沙拉嗪)。

[0100] 此类其他药物可按此前常用的途径和量，与本发明化合物同时施用或循序施用。在同时使用本发明化合物与一种或多种其他药物时，可采用除该本发明化合物之外还包含此类其他药物的药物单位剂型。因此，本发明的药物组合物包括除了包含本发明化合物之

外还包含一种或多种其他活性组分的那些组合物。

[0101] 可使用若干方法来评价利那洛肽组合物的生物活性，包括但不限于免疫测定法(如酶联免疫吸附测定法)、放射免疫测定法、免疫放射测定法、凝胶电泳法(如SDS-PAGE)、高效液相色谱法(HPLC)和/或高效毛细管电泳法(HPCE)。在一些实施例中，采用包括下列步骤的方法来评估所述组合物的生物活性：固定利那洛肽，将利那洛肽与鸟苷酸环化酶C(GCC)一起温育，将GCC结合的利那洛肽与抗GCC的抗体一起温育，将GCC抗体结合的利那洛肽与抗GCC抗体的荧光标记抗体一起温育，然后通过使用读板机测量荧光强度来检测结合于GCC抗体的利那洛肽。随后可根据溶液的荧光读数来计算药物浓度。

[0102] 例如，可使用以下方法(但也可使用其他方法)评估和定量利那洛肽组合物的生物活性。将所述组合物加入装有60ml磷酸盐缓冲剂(pH为4.5)的容量瓶中，振摇容量瓶60分钟。然后取出0.2ml上清液，加入涂有GC-C受体的96孔板的一个或多个孔中。将板密封，37℃下温育2小时。温育结束后，取出样品，用磷酸盐缓冲盐水(PBS)对板进行洗涤。然后将结合的利那洛肽与标记有异氰酸荧光素(FITC)的GC-C(诸如购自西格玛奥德里奇股份有限公司(Sigma-Aldrich Inc.))一同置于封闭缓冲液中，室温下温育1小时。温育后，用PBS洗涤各孔。例如使用读板机，检测最终产物的荧光强度。然后根据溶液的荧光读数来计算利那洛肽浓度。

定义

[0103] 如本文所用，术语“延迟释放”除非另外指明，否则是指所述组合物在胃肠道的目标区域内溶出、融化、崩解、液化等，使得基本上所有利那洛肽不再留存于制剂、组合物或剂型中。延迟释放组合物包括持续释放组合物、胃内滞留组合物、靶向释放组合物(例如，结肠释放组合物或靶向回盲瓣的组合物等)、延长释放组合物和/或这些组合物的组合。

[0104] 如本文所用，术语“延迟释放组合物”(“DR”)除非另外指明，否则是指所述组合物是在口服施用后不立即释放利那洛肽而在之后的其他时间释放利那洛肽的剂型。

[0105] 如本文所用，术语“延长释放组合物”除非另外指明，否则是指所述组合物是在施用后的一段延长时间内释放利那洛肽的剂型。这使得给药频率比速释组合物低。

[0106] 如本文所用，“崩解”和“释放”除非另外指明，否则在本文中是指包含利那洛肽的胶囊、膜、微丸或片剂在口腔环境中溶出、融化、崩解、液化等，使得基本上所有利那洛肽不再留存于制剂形式中(例如，pH高于5或7)或磷酸盐缓冲溶液中，并保持在37±1℃。

[0107] 术语“从……释放”在涉及利那洛肽从所述组合物释放时，除非另外指明，否则在本文中是指利那洛肽不再留存于组合物形式中。

[0108] 如本文所用，术语“进入目标环境”除非另外指明，否则是指所述组合物接触患者体内的目标器官或其区段，或患者体内打算让利那洛肽在其中释放的一段胃肠道(例如pH高于5或7)。

[0109] 如本文所用，术语“下胃肠道(GI)”除非另外指明，否则是指胃肠道的远段，例如回肠、回肠末端、回盲瓣或结肠。

[0110] 如本文所用，术语“上胃肠道(GI)”除非另外指明，否则是指胃肠道的近段，例如胃、十二指肠和/或空肠。

[0111] 如本文所用，术语“稳定剂”除非另外指明，否则是指以起稳定作用的量加入所述组合物中的聚合物、空间位阻伯胺(如氨基酸)或阳离子(如金属阳离子)组分。例如，聚合物

稳定剂是以起稳定作用的量加入所述组合物中的聚合物。相似地，空间位阻伯胺稳定剂是以起稳定作用的量加入所述组合物中的空间位阻伯胺。此外，阳离子稳定剂是以起稳定作用的量加入所述组合物中的阳离子。

[0112] 如本文所用，“起稳定作用的量”除非另外指明，否则是指所述组合物内聚合物、空间位阻伯胺(如氨基酸)或金属阳离子组分的这样的浓度，在该浓度下，该组分使组合物中利那洛肽的稳定性相比不含起稳定作用的量的同一组分的类似组合物提高。

[0113] 如本文所用，术语“基本上所有”除非另外指明，否则是指至少约90％，例如至少约95％，或者甚至至少约99％。

[0114] 如本文所用，术语“分离和纯化的”除非另外指明，否则是指纯度至少为95％(例如，纯度至少为96％、至少为97％、至少为98％，或者甚至至少为99％)，其中纯度例如由使用HPLC测得的色谱纯度衡量。

[0115] 如本文所用，“治疗有效量”除非另外指明，否则是指在将利那洛肽或其可药用盐施用于哺乳动物以便治疗病况、疾病或病症时，利那洛肽或其可药用盐的足以实现治疗(如下文所定义)的量。“治疗有效量”将视化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、性别、体重、身体状况和响应性而变化。例如，利那洛肽或其可药用盐或水合物的治疗有效量可为能有效治疗胃肠疾病的量，所述胃肠疾病包括肠易激综合征、便秘为主型肠易激综合征、慢性便秘、阿片类药物所致便秘和/或消化不良。

[0116] 如本文所用，“可药用”除非另外指明，否则是指对于动物或人类活体内的应用来说，在生物学或药理学上是相容的，优选地是指已获得联邦政府或州政府的管理机构批准或已载入美国药典或其他公认的药典，可用于动物，更具体而言可用于人体。

[0117] 如本文所用，术语“治疗”除非另外指明，否则在本文中用来指缓解、减轻、预防和/或管理受试对象所患疾病的至少一种症状，所述疾病包括例如胃肠疾病，诸如肠易激综合征、便秘为主型肠易激综合征、慢性便秘、阿片类药物所致便秘、消化不良或这些疾病的症状的组合。在本发明的含义内，术语“治疗”也表示阻止、延缓疾病发作(即，延长疾病有临床表现之前的时间)，并且/或者降低患上疾病或疾病恶化的风险。术语“治疗”还用来指与如上所定义的术语“治疗”对应的行为。

[0118] 如本文所用，术语“添加剂”除非另外指明，否则是指可药用的添加剂。可药用的添加剂包括但不限于粘结剂、崩解剂、分散添加剂、润滑剂、助流剂、抗氧化剂、包衣添加剂、稀释剂、表面活性剂、调味添加剂、保湿剂、促吸收添加剂、控释添加剂、防结块添加剂、抗微生物剂(如防腐剂)、着色剂、干燥剂、增塑剂和染料。

[0119] 如本文所用，“赋形剂”除非另外指明，否则是指任何可药用的添加剂、填充剂、粘结剂或物质。

[0120] 如本文所用，“应激条件”除非另外指明，否则是指40℃和75％相对湿度(RH)。

[0121] 如本文所用，术语“约”和“大约”除非另外指明，否则是指本领域普通技术人员所确定的特定值的可接受误差范围，该可接受误差范围将部分取决于该特定值的测量或测定方式，也就是测量系统的局限性。例如，根据本领域的实践，“约”可意指在1个标准偏差或超过1个标准偏差的范围内。作为另一种选择，与所述组合物有关的“约”可意指加上或减去最多20％、优选最多10％的范围。作为另一种选择，尤其是与生物体系或生物过程有关的术语“约”，可意指处于数值的数量级内，优选处于数值的5倍范围内，更优选处于数值的2倍范围

内。本申请和权利要求书中描述的具体数值，除非另有说明，否则术语“约”意指在该具体数值的可接受误差范围内。

[0122] 除非另外指明，否则本文中引用的所有重量百分比(即，“重量%”和w/w)都是相对于药物组合物的总重量测得的。

[0123] 术语“基本上由……组成”及其变型形式在用于指涉组合物时，在本文中用来指所述组合物包含利那洛肽和其他所需的不具药物活性的添加剂、赋形剂和/或组分(例如，聚合物、空间位阻伯胺、阳离子、填充剂、粘结剂、载体、赋形剂、稀释剂、崩解添加剂、润滑剂、溶剂、分散剂、包衣添加剂、促吸收添加剂、水解产物、甲醛亚胺产物、氧化产物、乙酰化产物、脱酰胺产物、多聚体、控释添加剂、防结块添加剂、抗微生物添加剂、防腐剂、增甜添加剂、着色剂、调味剂、干燥剂、增塑剂、染料等)，而且不包含其他活性药物成分。

实例

[0124] 以下实例仅仅是举例说明本发明，不应理解为以任何方式限制本发明的范围，因为在阅读本公开内容后，被本发明所涵盖的许多变型形式和等同形式对于本领域技术人员将变得显而易见。

[0125] 使用几种配制方法来将利那洛肽靶向下胃肠道。(i)可将包含pH敏感性聚合物包衣的肠溶性包衣微丸施加于微丸芯，所述微丸芯已包被有利那洛肽并可能包被有底包衣。可将这些微丸进一步填充到胶囊中，以实现所需的单位剂量强度。(ii)具有含单位剂量利那洛肽的速释片剂芯的肠溶性包衣片剂可用仅在肠远段的pH条件下才溶出的包衣进行包被，使得利那洛肽将在下胃肠道中释放。(iii)可将肠溶性包衣施加于明胶或HPMC胶囊，使得胶囊仅在下胃肠道中崩解和溶出。可将载有利那洛肽的微丸或片剂填充到胶囊中，以实现延迟释放。(iv)另外，将速释微丸填充到适当的剂量强度，其中胶囊壳由肠溶性聚合物材料制成。该肠溶性胶囊壳可原样使用，或可用pH敏感性聚合物进一步包被，以实现所需的pH释放曲线和释放部位。

[0126] 利那洛肽或其可药用盐可使用本领域已知的标准技术制备和纯化，例如，使用标准技术进行化学合成或重组表达，然后进行纯化。

[0127] 用于微丸的利那洛肽包衣溶液的制备：将大约32g至42g纯化水与盐酸混合，以形成pH介于1.5与2.0之间的溶液。将阳离子(如果使用的话)以一定量加入溶液中以提供所需的浓度，并且将溶液混合足够的时间以产生澄清的溶液。将空间位阻伯胺(如果使用的话)以一定量加入溶液中以提供所需的浓度，并且将溶液混合足够的时间以产生澄清的溶液。然后根据需要加入其他添加剂，诸如抗氧化剂。测试溶液的pH，并视需要加入盐酸以产生pH介于1.5与2.0之间的溶液。然后将粘结剂加入溶液中，接着将混合物搅拌足够的时间以获得澄清的溶液。将所需量的利那洛肽加入溶液中，并混合30至100分钟以提供包衣溶液。

[0128] 在一个实施例中，包衣溶液包含利那洛肽、组氨酸、1.5%PVA和0.6%滑石。该配方可用于产生36至290μg之间的剂量范围。

[0129] 活性微丸的制备：将大约30至36g干燥微晶纤维素微丸加入微型柱流化床包衣机(Mini Column Fluid Bed Coater)中。在微晶纤维素微丸进行层积之前，对微晶纤维素微丸进行流化和加热。接下来，将包衣溶液层积到微丸上。通过控制入口温度、喷雾速率、雾化压力和空气体积，将喷雾温度控制在24℃至55℃之间。将全部包衣溶液层积到微丸上后，干燥微丸。该过程的产物被称为活性微丸。

[0130] 具有保护性包衣的活性微丸的制备：将大约35g活性微丸加入微型柱流化床包衣机中。先对活性微丸进行流化和加热，然在用Aquacoat®(例如，Aquacoat®乙基纤维素水分散体，15％w/w，FMC生物聚合物公司(FMC Biopolymer)，ECD-30)、Eudragit®(例如，Eudragit®EPO PE-EL，Roehm药用聚合物公司(Roehm Pharma Polymers))或Opadry®(例如，Opadry® AMB分散体，20％w/w，卡乐康公司(Colorcon))进行包被。接下来，将包衣溶液层积到微丸上。通过控制入口温度、喷雾速率、雾化压力和空气体积，将喷雾温度控制在24℃至55℃之间。将全部包衣溶液层积到微丸上后，干燥微丸。

实例1

延迟释放利那洛肽微丸

[0131] 延迟释放微丸可以几种方式制造：

A.肠溶性包衣微丸

[0132] 延迟释放微丸包含可被设计成耐受胃中的低pH，而仅在下胃肠道的pH(pH>5)下快速分解并释放活性利那洛肽的包衣。该类别的功能性聚合物包括：丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(例如，Eudragit®)、醋酸纤维素琥珀酸酯(CAS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、海藻酸钠和硬脂酸、瓜尔胶以及卡波姆。

[0133] 肠溶性包衣溶液/悬浮液可包含肠溶聚合物，或者增塑剂、润湿材料、抗结块剂和(水性的或有机的)稀释剂的组合。通常将增塑剂加入聚合物包衣中以促进膜包衣形成。可先将底包衣施加于利那洛肽层积微丸上，然后施加肠溶性包衣，以将利那洛肽与肠溶性聚合物分隔开，从而改善稳定性。

实例2

包被Eudragit®FS30D的DR利那洛肽微丸

表1利那洛肽微丸芯组合物

编号	名称	重量百分比％	重量/批次(克)
1	利那洛肽*	0.06	16.1
2	PVA	1.00	250
3	氯化钙	0.32	80
4	组氨酸	0.68	170
5	MCC微丸	97.48	24,370
6	滑石，Imperial	0.5	125
7	纯化水*	95.56	13,000
8	盐酸	适量	--
	总干重	100.04	25,011.1

表2包被*Eudragit®FS30D*的利那洛肽延迟释放微丸组合物

编号	名称	重量百分比%	量/批(g)
1	利那洛肽层积微丸	75.19	1000
2	Eudragit® FS 30D	22.56	1000
3	PlasACRYL™	2.25	150
4	纯化水*	-	500
	总干重	100	1330

*在包被过程中去除水

制造工艺：

A.包衣溶液的制备

[0134] 微丸包被从包衣溶液的制备开始。称取PlasACRYL™放入容器中，并用立式混合器对其进行搅拌。称取Eudragit® FS30D，并一边搅拌一边将其缓慢加入PlasACRYL™容器中。称取纯化水，并一边搅拌一边将其缓慢加入PlasACRYL™/Eudragit®悬浮液中。将悬浮液混合10分钟，然后使其通过0.5mm筛子。由此制得的聚合物悬浮液就可用于微丸包被。

B.微丸包被

[0135] 将Wurster流化床升温至40℃。称取利那洛肽微丸芯，并加入Wurster中。将微丸升温至35℃。在保持温度为28℃至32℃、雾化空气压力为3巴的同时，用Eudragit® FS 30D悬浮液进行微丸包被。包被结束时，将排出的微丸放入空气循环的烘箱中，在40℃下干燥2小时。

实例3

具有PVP底包衣且包被Eudragit® FS30D的延迟释放利那洛肽微丸

表3具有PVP底包衣且包被*Eudragit®* FS30D的利那洛肽延迟释放微丸组合物

编号	名称	重量百分比%	量/批(g)
1	利那洛肽层积微丸	72.46	1000
2	聚乙烯吡咯烷酮(PVP k30)	3.62	50
3	Eudragit® FS 30D	21.74	1000
4	PlasACRYL™	2.17	150
5	纯化水*	-	1500
	总干重	100	1380

制造工艺：

A.底包衣溶液的制备

[0136] 在容器中，称取1000g纯化水，并一边搅拌一边将其加入预先称取的PVP中。混合该溶液直至澄清。

B.使微丸包被底包衣

[0137] 将Wurster流化床升温至60℃。称取利那洛肽微丸芯，并加入Wurster中。先将微丸

升温至50℃，然后开始微丸包被。在包被期间，将产品温度控制在45℃至50℃。完成包被后，将微丸在45℃至50℃的产品温度下干燥30分钟。

C. Eudragit® FS30D包被

[0138] 实例1提供了包被Eudragit® FS30D的利那洛肽微丸的制造步骤。

[0139] 可用作底包衣的材料包括聚合物(诸如聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、羟丙甲纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素)、淀粉、明胶、糊精、麦芽糖糊精、泊洛沙姆、聚右旋糖、虫胶、壳聚糖、藻酸盐、果胶、聚乙二醇、瓜尔胶、白蛋白，以及糖类(诸如甘露醇、乳糖、异麦芽酮糖醇、山梨醇、木糖醇、麦芽糖醇、蔗糖、海藻糖、果糖、葡萄糖、右旋糖、赤藓醇、三氯蔗糖等)，或它们的组合。底包衣在微丸配方中的含量在1重量%至60重量%范围内变化。

实例4

包被Acryl-EZE® (Eudragit® L100-55)的利那洛肽微丸

表4包被*Acryl-EZE®*的利那洛肽延迟释放(DR)微丸组合物

编号	成分	重量（克）	重量%
1	利那洛肽	5.87	0.24
2	GalenIQ™ 980	1930	78.4
3	亮氨酸	13.7	0.56
4	二水氯化钙	30.8	1.25
5	Kollidon® 30 LP	20	3.25
6	Acryl-Eze® (Eudragit® L100)	1600	16.3
7	0.01N HCl	适量	--
8	纯化水*	适量	--
	总计	3600.37	100.0

*在包被过程中去除水

制造工艺：

A.PVP溶液的制备

[0140] 在不锈钢广口瓶中，称取2000g水。一边搅拌一边加入PVP。混合该溶液直至澄清。称取亮氨酸和氯化钙，并一边搅拌一边将其加入PVP溶液中。混合该溶液直至澄清。将该溶液调节至pH 2，然后加入利那洛肽，并混合直至再次获得澄清溶液。

B. Acryl-EZE®悬浮液的制备

[0141] 在不锈钢广口瓶中，称取8000g蒸馏水。称取Acryl-EZE®并加入水中。用立式混合器将悬浮液混合20分钟。使悬浮液通过#60目筛网。

C.包被

[0142] 称取异麦芽酮糖醇微丸并加入升温至50℃的Wurster流化床中。开始喷射药物溶液，产品温度在40℃左右。完成喷射药物溶液后，干燥微丸30分钟，产品温度在40℃左右。开始喷射Acryl-EZE®包衣，保持产品温度为约30℃。Acryl-EZE®包被结束时，干燥微丸30

分钟，产品温度为约30℃。

包被Acryl-EZE®的利那洛肽DR微丸的溶出

微丸	0.1 N HCl	醋酸盐缓冲液，pH 4.5	磷酸盐缓冲液，pH 7.4
BN0005656B（40%增重率）	未检测*	79.9	86.58
BN0005656B（50%增重率）	未检测	79.47	87.09
BN0005656B（60%增重率）	未检测	79.97	88.19

[0143] 为了在不同肠道pH中实现药物溶出，可将Acryl-EZE®（Eudragit® L100-55，在高于5.5的pH下溶出）替换为其他甲基丙烯酸酯聚合物，诸如Eudragit® L（在pH 6下溶出）、Eudragit® S和Eudragit® FS30D（在pH7下溶出）或它们的组合。例如，(i)形式1：使用包被Acryl-EZE®的微丸，在pH>5.5下实现药物溶出；(ii)形式2：使用具有Eudragit® L/S(50:50)的包衣，在pH>6.5下实现药物释放；(iii)形式4：用Eudragit®FS30D包被微丸，在pH 7下实现药物释放。另外，可将这些类型的微丸中的两种或更多种放入胶囊中，以在胃肠道的不同区域提供脉冲给药。例如，在一个胶囊中，将DR微丸与形式1的微丸组合，或使用形式1和形式2的微丸的组合，或形式2和形式3的微丸的组合，或形式1、形式2和形式3的微丸的组合等。

实例5

包被HPMCAS的利那洛肽DR微丸

表5包被HPMCAS的利那洛肽延迟释放(DR)微丸组合物

编号	名称	重量百分比%	量/批(g)
1	利那洛肽层积微丸	75.3	1000
2	Aquacoat® AS-LG (HPMCAS)	15.06	200
3	柠檬酸三乙酯	4.43	58.8
4	滑石	4.74	63
5	月桂基硫酸钠	0.47	6.3
6	纯化水*	-	3000
	总干重	100	1328.1

实例6

包被乙基纤维素的利那洛肽DR微丸

表6包被乙基纤维素的利那洛肽延迟释放(DR)微丸组合物

编号	名称	重量百分比%	量/批(g)
1	利那洛肽层积微丸	75.3	1000
2	乙基纤维素	15.06	200
3	柠檬酸三乙酯	4.43	58.8

4	滑石	4.74	63
5	月桂基硫酸钠	0.47	6.3
6	纯化水*	-	3000
	总干重	100	1328.1

[0144] 同样，可用其他肠溶性聚合物(诸如，醋酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)、醋酸纤维素偏苯三酸酯(CAT)、醋酸纤维素琥珀酸酯(CAS)、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP))和其他共聚物包被利那洛肽微丸。为了促进聚合物膜形成，将增塑剂(诸如，柠檬酸三乙酯(TEC)、聚乙二醇(PEG)、乙酰化单酸甘油酯(AMG)或它们的组合)加入聚合物包衣溶液中。另外，将表面活性剂(诸如，月桂基硫酸钠、聚山梨醇酯)加入包衣溶液中作为润湿剂。为了确保肠溶性药物释放，以5％至80％的重量百分比施加聚合物包衣，具体取决于微丸的尺寸和组成以及底包衣的特性。

实例7

延迟释放利那洛肽片剂

[0145] 可将利那洛肽配制成用于延迟药物释放的片剂。与等体积的微丸相比，片剂具有小得多的比表面积，这使得它们可能较不易发生环境因素(诸如，湿度、氧化、脱酰胺等)引起的降解。另外，当需要肠溶性包衣时，较小表面积的片剂可变得有利，因为覆盖该剂型的表面需要少得多的包衣材料。

肠溶性包衣片剂

[0146] 可将肠溶性包衣施加于片剂包衣锅中，并且用于延迟释放微丸的包衣可用于片剂，以形成延迟释放片剂。片剂上的包衣聚合物量可在5％至60％(增重率)范围内变化，具体取决于片剂的尺寸、形状和表面特性。可将底包衣施加于片剂上，以将利那洛肽与肠溶性或功能性包衣分隔开。

实例8

表7包被*Eudragit*®FS30D的利那洛肽延迟释放(DR)片剂组合物

	成分	重量%	重量（千克）
	流化床制粒		
1	利那洛肽	0.3	2.94
2	异麦芽酮糖醇	93.7	937
3	组氨酸	0.46	4.6
4	二水氯化钙	2.57	25.7
5	聚乙烯吡咯烷酮(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	适量	适量

7	纯化水	适量	适量
共混和压制			
i	利那洛肽颗粒	27.85	139.25
ii	异麦芽酮糖醇	60.9	304.5
iii	交联聚维酮	10	50
iv	硬脂酸镁	0.75	3.75
vi	滑石	0.5	2.5
肠溶性包衣			
	利那洛肽片剂	75.19	1000
	Eudragit® FS 30D	22.56	1000
	PlasACRYL™	2.25	150
	纯化水*	-	500
	总干重	100	1330

制造工艺：

A.片剂

[0147] 可通过如下方式制备制粒溶液：将PVP、组氨酸和氯化钙溶于水中，调节溶液pH至2，然后溶解利那洛肽。通过将制粒溶液喷射到填充剂异麦芽酮糖醇上，在流化床中进行制粒。制粒结束时，干燥颗粒30分钟。然后将颗粒与片剂组分(包括异麦芽酮糖醇、交联聚维酮、硬脂酸镁和滑石)共混直至均匀，并压制成片剂。

B.肠溶性包衣

[0148] Eudragit® FS30D悬浮液可按照实例1所述那样制备。为进行片剂包被，将利那洛肽片剂芯放入包衣锅中并升温至35℃。开始用Eudragit® FS30D悬浮液进行片剂包被，保持产品温度为28℃至32℃、雾化空气压力为3巴。包被结束时，排出片剂并将其放入空气循环的烘箱中，在40℃下干燥2小时。

[0149] 同样，还可施加其他肠溶性包衣(诸如，Eudragit® L、S、乙基纤维素、HPMCAS、PVAP、CAP、CAS等)，以形成各种增重率的延迟释放片剂。

肠溶性包衣颗粒

[0150] 还可将肠溶性包衣施加于药物颗粒上，并且可通过将肠溶性包衣颗粒压制成片剂来制造延迟释放片剂。颗粒具有增大的表面积，需要更大量的包衣才能完全覆盖颗粒表面。片剂崩解后，肠溶性包衣颗粒以比片剂更一致的方式释放利那洛肽。如果单个或几个颗粒的包被失效，这将对利那洛肽剂型的总体性能具有较小影响。

实例9

表8包被Eudragit® FS30D的利那洛肽延迟释放(DR)颗粒组合物

	成分	重量%	重量（克）
流化床制粒			
1	利那洛肽	0.3	2.94
2	异麦芽酮糖醇	93.7	937
3	组氨酸	0.46	4.6
4	二水氯化钙	2.57	25.7
5	聚乙烯吡咯烷酮(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	适量	适量
7	纯化水	适量	适量
颗粒肠溶性包衣			
a	利那洛肽颗粒	75.19	1000
b	Eudragit® FS 30D	22.56	1000
c	PlasACRYL™	2.25	150
d	纯化水	-	500
共混和压制			
i	肠溶性包衣利那洛肽颗粒	37.04	185.2
ii	异麦芽酮糖醇	51.71	258.55
iii	交联聚维酮	10	50
iv	硬脂酸镁	0.75	3.75
vi	滑石	0.5	2.5
	总计	100	500

DR基质片剂

[0151] 还可配制基质片剂以实现延迟药物释放。用于肠溶性包衣的聚合物可用作利那洛肽颗粒的填充剂，或用作片剂的基质(填充剂)。

实例10

表9用DR颗粒制成的利那洛肽DR基质片剂

	成分	重量%	重量（千克）
流化床制粒			
1	利那洛肽	0.3	2.94
2	Eudragit® L100	93.7	937
3	组氨酸	0.46	4.6
4	二水氯化钙	2.57	25.7
5	聚乙烯吡咯烷酮(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	适量	适量
7	纯化水	适量	适量
共混和压制			
i	利那洛肽颗粒	27.85	139.25
ii	异麦芽酮糖醇	60.9	304.5
iii	交联聚维酮	10	50
iv	硬脂酸镁	0.75	3.75
vi	滑石	0.5	2.5

实例11

表10利那洛肽DR基质片剂

	成分	重量%	重量（千克）
流化床制粒			
1	利那洛肽	0.3	2.94
2	异麦芽酮糖醇	93.7	937
3	组氨酸	0.46	4.6
4	二水氯化钙	2.57	25.7
5	聚乙烯吡咯烷酮(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	适量	适量
7	纯化水	适量	适量
共混和压制			
i	利那洛肽颗粒	27.85	139.25
ii	Eudragit® L100	60.9	304.5
iii	交联聚维酮	10	50
iv	硬脂酸镁	0.75	3.75
vi	滑石	0.5	2.5

[0152] 在上述两个实例中，可将Eudragit®L100替换为在片剂中的重量百分比或增重率为5％至90％的其他肠溶聚合物(Eudragit®S、Eudragit®FS30D、Acryl-EZE®、HPMCAS、HPMCP、CAP、CAS、PVAP等)。

实例12

用于延迟释放利那洛肽的肠溶性包衣胶囊

[0153] 除了将肠溶性包衣直接施加于微丸、颗粒或片剂上，还可将其施加于胶囊上。可在填充的胶囊上进行胶囊包被。首先要对胶囊进行除尘，以形成干净光滑的表面。为了避免在胶囊帽与胶囊体之间的连接部周围形成包衣缺陷，在包被之前对经清洁的胶囊进行镶边。在包衣锅中用肠溶性包衣包被经镶边的胶囊。

可将肠溶性包衣施加于明胶或HPMC胶囊上，并且可根据胶囊的尺寸和特性，以5％至60％的增重率施加该肠溶性包衣。

实例13

包含利那洛肽的延迟释放组合物

[0154] 可将包含利那洛肽的延迟释放胶囊配制成靶向回肠或结肠。将所述组合物配制成包括基于肠溶性包衣的pH触发释放，所述肠溶性包衣属于硬明胶胶囊中所含的利那洛肽片剂、胶囊或者包被利那洛肽的微丸。可将所述组合物配制成还包含稳定添加剂，诸如二价阳离子和氨基酸。PVA可用作利那洛肽与肠溶性包衣之间的粘结剂和保护层。利那洛肽或具有PVA外包衣的利那洛肽(作为微丸、胶囊或片剂)可包被有额外的肠溶性包衣(例如，Eudragit®FS30D、Eudragit®S100、Eudragit®L100、Eudragit®L100-55、Eudragit®L 30D-55)，这些肠溶性包衣以pH依赖的方式溶解，以在适当的pH 7下释放到胃肠道的回肠中。肠溶性包衣可由共混物组成，所述共混物将不同类型的Eudragit® - Eudragit®S100/Eudragit®L100以不同比率组合、将Eudragit®S100/Eudragit®L100-55以各种比率组合、将Eudragit® FS30D/Eudragit®L 30D-55、Eudragit® FS30DEudragit®S/Eudragit® RS或EC以各种比率组合。所述组合物还可包含其他赋形剂，包括增塑剂，诸如柠檬酸三乙酯。所述包衣还可包含作为悬浮固体的崩解剂，以加快相关pH触发释放，从而得到作为交联羧甲基纤维素钠/Eudragit®S的混合体系。为便于加工，可使用抗粘剂(例如，滑石、Aerosil®200或PlasAcryl™)防止微丸粘结。

[0155] 另外，可施加两种Eudragit®包衣(包括部分中和的包衣体系)，以确保到达胃肠道中的所需pH区域后，就能迅速释放。可将缓冲剂(诸如，磷酸氢钾)包含在两种Eudragit®膜中的一种中。另外的非Eudragit®pH依赖性膜包衣包括醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS，例如，Aqoat®AS-HF)、醋酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP，例如，Aquateric®)或虫胶。

实例14

具有DR颗粒/微丸和IR颗粒/微丸的利那洛肽组合物

[0156] 可通过将IR颗粒和DR颗粒压制成一个片剂来配制DR片剂。或者，可将IR和DR制剂整合成一种制剂，以实现所需的溶出动力学。例如，可将速释药物层作为外层或下层施加于包含DR部分的微丸/颗粒上，如下文所示。

表11具有IR外层的利那洛肽DR微丸组合物

成分	重量%	重量/批次（千克）
利那洛肽 IR 微丸		
利那洛肽*	0.06	16.1
PVA	1.00	250
氯化钙	0.32	80
组氨酸	0.68	170
MCC 微丸	97.48	24,370
滑石，Imperial	0.5	125
纯化水*	95.56	13,000

包被 Eudragit FS30D 的利那洛肽 DR 微丸		
利那洛肽层积微丸	75.19	1000
Eudragit FS 30D	22.56	1000
PlasACRYL™	2.25	150
纯化水*	-	500
具有 IR 外层的利那洛肽 DR 微丸		
利那洛肽 DR 微丸	98.47	299.25
利那洛肽	0.05	0.145
PVA	0.74	2.25
氯化钙	0.24	0.72
组氨酸	0.50	1.53
纯化水*	-	117
总重量	100	303.895

[0157] *在制造过程中去除产品中的水

实例15

利那洛肽持续释放(SR)制剂

[0158] 在持续释放制剂中，利那洛肽以缓慢而稳定的模式在数小时至数天时间内释放，从而长时间保持血流中的有效药物含量，并通过降低给药频率来提高患者的依从性。

使药物持续释放的最常用方法是通过形成基质体系，在基质体系中埋植活性药物。基质体系通常涉及使用以下类别的释放控制材料：1)具有高胶凝能力的亲水聚合物，诸如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、carbopol、瓜尔胶、琼脂、藻酸盐、甘露糖、半乳糖、黄原胶、壳聚糖、改性淀粉、聚丙烯酰胺、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯醇、聚甲基丙烯酸羟乙酯(PHEMA)等；

2)疏水材料，诸如聚乙烯、聚氯乙烯、乙基纤维素、丙烯酸酯聚合物以及它们的共

聚物;3)可生物降解的聚合物,诸如聚乳酸(PLA)、聚乙醇酸(PGA)、聚(乳酸-乙醇酸)(PLGA)、聚己内酯(PCL)、聚酸酐、聚原酸酯等。

实例16

包含利那洛肽的pH和定时释放组合物

[0159] 可将组合了肠溶性包衣(pH依赖性释放)和定时释放包衣的延迟释放组合物施加于硬明胶胶囊中所含的利那洛肽片剂、胶囊或包被利那洛肽的微丸上。所述组合物可用稳定添加剂(诸如,二价阳离子和氨基酸)配制。PVA可用作利那洛肽与肠溶性包衣之间的粘结剂和保护层。

[0160] 羟丙基纤维素可用作定时释放聚合物,或用作利那洛肽或包被有额外保护性PVA层的利那洛肽上方的外包衣。所述组合物可包被有pH依赖性释放肠溶性包衣(例如,Eudragit®)。可在两种不同Eudragit®包衣上施加在pH 6.8下溶解的Eudragit® FS外包衣(以便释放到回肠和回盲瓣区域中)。具有Eudragit® FS的内包衣的包衣配方可包含:Eudragit® FS30D、Eudragit® L 30D-55、单硬脂酸甘油酯、Tween® 80和水。可施加Eudragit® RL-RS内层,以允许药物持续释放到结肠中。如此前所述那样将两层施加于包被有利那洛肽或包被有具有保护性PVA包衣的利那洛肽的微丸上。具有Eudragit® RL-RS的内包衣的包衣配方可包含Eudragit® RL30D、Eudragit® RS30D、单硬脂酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、Tween® 80和水。

实例17

包含利那洛肽的pH和微生物触发释放组合物

[0161] 可用pH依赖性释放肠溶性包衣与微生物触发释放层(例如,可生物降解的聚合物)的组合来配制利那洛肽的延迟释放组合物,所述组合可施加于硬明胶胶囊中所含的利那洛肽片剂、胶囊或包被利那洛肽的微丸上。所述组合物还可包含稳定添加剂,诸如二价阳离子或氨基酸。PVA可用作利那洛肽与肠溶性包衣之间的粘结剂和保护层。可生物降解的聚合物可用作利那洛肽或包被有额外保护性PVA层的利那洛肽上方的外包衣,起到释放功能。可生物降解的聚合物可为基于植物、动物或微生物来源的天然多糖(诸如,果胶、壳聚糖、硫酸软骨素、半乳甘露聚糖和直链淀粉)的膜包衣。这些组合物可包含混合包衣或包衣组合,例如这些包衣具有HPMC/果胶、乙基纤维素/果胶、醋酸纤维素/果胶、壳聚糖/果胶或果胶/Eudragit® (例如,Eudragit® RS 30D)。所述组合物可包含额外的赋形剂,诸如增塑剂。PVA可例如与壳聚糖组合用作成膜聚合物。这些组合物还可包含额外的pH依赖性肠溶性包衣(例如,Eudragit®),以更有效地将利那洛肽释放到回肠。

实例18

示例性肽的含量和纯度的测量

[0162] 可使用配有Chemstation Rev A.09.03软件或等同物的Agilent 1100系列LC系统,通过反相梯度液相色谱法测定利那洛肽的含量和纯度。使用YMC Pro™ C18柱(尺寸:3.0×150mm,3.5μm,120Å;马萨诸塞州米尔福德的沃特世公司(Waters Corp.,Milford,MA))

或等同物，并将其保持在40℃。流动相A(MPA)由含0.1％三氟乙酸的水组成，而流动相B(MPB)由95％乙腈：5％水(含0.1％三氟乙酸)组成。使用如下梯度完成利那洛肽的洗脱：在28分钟内0％至47％MPB，然后在4分钟内升至100％MPB，在100％MPB下保持5分钟以洗涤柱子。通过如下方式进行柱的再平衡：在1分钟内返回至0％MPB，然后在100％MPA下保持10分钟。流速为0.6mL/min，并在220nm处完成紫外检测。

实例19

体外药物释放测试

[0163] 使用USP XXIV II型桨式溶出度仪(型号PTWS，德国海恩堡的Pharma Test公司(Pharma Test,Hainburg,Germany))，通过溶出度测试评估包被片剂的利那洛肽释放。将900ml溶出介质保持在37.0±0.5℃下，以100rpm的桨速一式三份地进行测试。首先将片剂在0.1N盐酸(pH 1.2)中测试30分钟或2小时，模拟胃内滞留，然后在与小肠pH条件类似的不同pH和离子组成的缓冲介质中测试6小时。可在如下两种药典级缓冲介质中并在pH 6.8至7.4下评估利那洛肽释放：0.067M混合磷酸钠与磷酸钾(索伦森氏)缓冲液和0.05M磷酸钾缓冲液，以及离子组成与肠液相似的pH 7.4多元电解质盐溶液(汉克斯)缓冲液。所有缓冲液均用去离子水新鲜制备，并在使用之前鼓入氦气，以除去空气。从该剂型释放的利那洛肽量可通过如实例16中所述的反相梯度液相色谱法测定。

实例20

使用包被有果胶和乙基纤维素的微丸进行溶出度研究

[0164] 可制备包含不同量的果胶和Surelease®的三种包衣制剂，并将其在利那洛肽微丸上包被至不同的膜厚度。通过如下方式制备包衣制剂1(F1)：将蒸馏水中2％(w/v)的果胶USP溶液与Surelease®和蒸馏水混合，得到按重量计1:12的果胶(P)与Surelease®(S)比率。以类似方式制备包衣制剂2(F2)，但使用蒸馏水中3％(w/v)的果胶USP溶液与Surelease®和蒸馏水，得到按重量计1:6的果胶(P)与Surelease®(S)比率。通过如下方式制备包衣制剂3(F3)：将蒸馏水中5％(w/v)的果胶USP溶液与Surelease®和蒸馏水混合，得到按重量计1:3的果胶(P)与Surelease®(S)比率。使用实验室Aeromatic Strea-1流化床包衣机(马里兰州哥伦比亚的Niro-Aeromatic公司(Niro-Aeromatic,Columbia,MD))进行包被。在50℃的入口温度下进行包被，并且使用兔式蠕动泵(马萨诸塞州沃本的瑞宁仪器公司(Rainin Instrument Co.Inc.,Woburn,MA))和25psi雾化空气压力，以2ml/min喷射速率通过1.0mm喷嘴施加包衣溶液。将包衣溶液包被到利那洛肽微丸上，得到不同的包衣厚度。膜厚度表示为相对于未包被微丸的重量所使用的理论增重百分比(TWG)。就包衣制剂F1而言，以9％、14％、16％和18％的增重率对微丸进行包被；就包衣制剂F2而言，以12％、25％、30％和35％的增重率对微丸进行包被；就包衣制剂F3而言，以25％、35％、45％和55％的增重率对微丸进行包被。将包被的微丸在50℃下固化30分钟。

[0165] 可按照USP转篮法，在溶出度测试仪(VK 7000溶出度测试台，新泽西州的Vankel工业公司(Vankel Industries,Inc.,NJ))中评估包被的微丸的利那洛肽释放。所有测试均在保持于37±0.5℃下的900ml溶出介质中以50rpm的桨转速进行。溶出度研究在模拟胃肠道中转运期间可能遇到的pH和时间的条件下进行。在添加或不添加3ml酶的情况下，使用模拟胃液(SGF)在pH 1.4下测试2小时，之后使用模拟小肠液(SSIF)在pH 7.4下测试4小时，然后

使用模拟盲肠液(SCF)在pH 6下测试至少6小时(或直到100％药物释放)。使用pH 6的缓冲剂在盲肠的平均pH与酶活性的最适pH之间进行折中。从该剂型释放的利那洛肽量通过如实例16中所述的反相梯度液相色谱法测定。就每个溶出度实验而言，均在相同条件下同时运行两次平行实验。在SSIF中测试4小时后，将果胶分解酶加入其中一个溶出容器，但不加入另一个溶出容器中。因此，一者是含酶的释放研究，另一者是不含酶的释放研究。每个溶出度实验重复3次(n＝3)。

实例21

利那洛肽片剂释放曲线

[0166] 在不同pH下测试了三种延迟释放制剂的利那洛肽片剂释放曲线。样品181-64B包含100μg剂量的利那洛肽、Opadry® II的底包衣以及Eudragit® FS 30D和滑石的功能性包衣。样品181-64C包含100μg剂量的利那洛肽、Opadry II的底包衣以及Eudragit® FS 30D和Eudragit® PlasAcryl™的功能性包衣。图1提供了批次181-64B和批次181-64C的释放曲线。图2提供了25μg剂量的利那洛肽释放曲线。

实例22

利那洛肽片剂的制备

[0167] 可通过首先制备以下片剂芯组分来制备延迟释放片剂：安慰剂基料、利那洛肽750μg/225mg基料以及预先粒化的填充剂。

颗粒制造工艺：

[0168] 可将片剂组分制备成单独颗粒，以便在片剂压制之前进行共混。单独片剂组分(诸如，安慰剂基料和预先粒化的填充剂基料)的使用提供了有利的片剂稳定性特性和释放曲线等优点。例如，表12中所列的所有片剂组分可通过湿法制粒单独地制备并在压制之前进行共混，或共混在一起并加工成用于湿法制粒的混合物。在另一种工艺中，表12中所列的片剂组分可通过干法制粒单独地制备并在压制之前进行共混，或共混在一起并加工成用于干法制粒的混合物。在另一种工艺中，直接共混片剂组分，以用于压制。在一种优选的工艺中，预先粒化的填充剂基料和/或安慰剂基料通过湿法制粒制备，并在与750μg/225mg利那洛肽基料混合之前进行干燥。利那洛肽基料可通过湿法制粒工艺或通过Wurster包衣工艺制备。该优选的工艺通过降低加工期间利那洛肽的水分暴露并最大程度减少片剂芯中的残余水分，而表现出片剂稳定性进一步增加。

表12：用于各种片剂强度的组分

强度	安慰剂	25μg	50μg	75μg	100μg	150μg	290μg
安慰剂基料(%)	20.00	16.67	13.33	10.00	6.67	3.33	0.00
利那洛肽基料（即，750μg/225mg 基料(%)）	0.00	3.33	6.67	10.00	13.33	16.67	38.67
预先粒化的填充剂(%)	78.75	78.75	78.75	78.75	78.75	78.75	62.58
硬脂酸镁(%)	1.25	1.25%	1.25%	1.25%	1.25%	1.25%	1.25%
总计(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0169] 然后在合适的压片机上将上述共混物压制成重量为225mg的目标片剂芯。在有孔

包衣锅中，以4%w/w的增重率加入底包衣(OPADRY® II)。应设定并监测包衣条件，使得包被期间的水分吸收保持在最小限度。当通过干燥失重(LOD)进行测量时，包被底包衣的片剂的LOD应不超过1.5%。在有孔包衣锅中，将功能性包衣加到包被底包衣的片剂上。该功能性包衣为Eudragit® FS30D或Eudragit® S100。以5mg聚合物重量/cm^2片剂表面施加功能性包衣。这在功能性包被期间得到大约4.5%的总聚合物增重率。应设定并监测包衣条件，使得包被期间的水分吸收保持在最小限度。当通过干燥失重进行测量时，功能性包被的片剂的LOD应不超过2.0%。

安慰剂基料的制备：

[0170] 表13表示安慰剂基料颗粒的配方：

表13：安慰剂基料颗粒的配方

组分	%w/w	量(g)
L-组氨酸	2.26	112.9
二水氯化钙	1.07	53.5
聚乙烯醇	1.50	75.0
微晶纤维素	95.17	4758.6
盐酸(高纯、发烟、37%水溶液)		
经处理的水		
总计	100	5000

[0171] 可通过首先分配表14的原料来制备安慰剂基料制剂。

表14：用于制备安慰剂基料的原料

组分	量(g)
L-组氨酸	242.2
二水氯化钙	114.8
聚乙烯醇	160.9
微晶纤维素	4758.6

[0172] 将混合容器去皮重，并将2682.1±5.0g经处理的水加入该容器中。设置混合器并开始搅拌水。一边搅拌一边将EMPROVE®加入水中，并开始计时。盖上溶液，一边搅拌一边将溶液加热到70℃，并保持该温度直到肉眼观察到材料溶解。

[0173] 用盐酸将溶液的pH调节至1.5。一边搅拌一边将二水氯化钙加入溶液中。混合直到溶解。一边搅拌一边将L-组氨酸加入溶液中。搅拌大约15分钟。记录初始pH。用盐酸将溶液的pH调节至5.0。记录溶液的最终pH和盐酸的加入量。混合直到所有材料都溶解。一边混合一边用盐酸将溶液的pH调节至2.5。记录溶液的最终pH和盐酸的加入量。确保正确设定高剪切制粒机，以便用25L缸、混合叶片和切碎机进行制粒。使微晶纤维素通过16目筛网进入制粒机缸中。计算要加入的制粒溶液的净重。将制粒溶液以大约300g/min的速率泵送到制粒机中，同时在以下参数下进行混合：叶轮速度1(290rpm，5.5m/s端速)，切碎机速度1(1760rpm)。关闭制粒机并刮下缸侧面和底部的材料。根据以下参数再混合3分钟：叶轮速度1(290rpm，5.5m/s端速)，切碎机速度1(1760rpm)。将塑料袋(poly bag)去皮重，并将完成的湿制颗粒排入到塑料袋中。对颗粒进行称重。将湿制颗粒转移到FLM-3流化床中进行干燥。

使用以下近似设置干燥颗粒。干燥直到颗粒LOD不超过1.2％水分。将干燥的颗粒排入到去皮重的塑料袋中。

参数	目标范围
产品温度	40℃
工艺(干燥)空气	30至60CFM
入口温度	60℃

这些设置仅为建议的设置，可对其进行调节以达到最佳干燥效果。

[0174] 通过#30目筛子筛选经干燥的颗粒。将塑料袋去皮重，并将经干燥的颗粒排入到塑料袋中。对颗粒进行称重。将经干燥的颗粒包装到加有干燥剂的箔密封袋中。

利那洛肽基料的制备(即，750μg/225mg)：

[0175] 表15表示750μg/225mg基料颗粒的配方：

表15：750μg/225mg基料颗粒的配方

组分	％w/w	量(g)
利那洛肽	0.39	19.3
L-组氨酸	2.26	112.9
二水氯化钙	1.07	53.5
聚乙烯醇	1.50	75.0
微晶纤维素	94.79	4,739.3
盐酸(高纯、发烟、37％水溶液)	-----	-----
经处理的水	-----	-----
总计	100.00	5,000.0

[0176] 可通过首先分配表16的原料来制备750μg/225mg基料颗粒。

表16：利那洛肽基料颗粒的原料

原料	所需的量(g)
利那洛肽	19.3
微晶纤维素	4,739.3
制粒溶液	

[0177] 一边混合一边将利那洛肽加入制粒溶液中。混合直到溶解。确保正确设定高剪切制粒机，以便用25L缸、混合叶片和切碎机进行制粒。使微晶纤维素通过16目筛网进入制粒机缸中。将制粒溶液以大约300g/min的速率泵送到制粒机中，同时在以下参数下进行混合：叶轮速度1(290rpm，5.5m/s端速)，切碎机速度1(1760rpm)。将塑料袋去皮重，并将完成的湿制颗粒排入到塑料袋中。对颗粒进行称重。将湿制颗粒转移到FLM-3流化床中进行干燥。使用以下近似设置干燥颗粒。干燥直到颗粒LOD不超过1.2％水分。将干燥的颗粒排入到去皮重的塑料袋中。

参数	目标范围
产品温度	40℃
工艺（干燥）空气	30 至 60CFM

入口温度	60℃

注意：这些设置仅为建议的设置，可对其进行调节以达到最佳干燥效果。

[0178] 通过#30目筛子筛选经干燥的颗粒。将塑料袋去皮重，并将经干燥的颗粒排入到塑料袋中。对颗粒进行称重。将经干燥的颗粒包装到加有干燥剂的箔密封袋中。

预先粒化的填充剂的制备：

[0179] 表17表示预先粒化的填充剂的配方。

表17：填充剂颗粒的配方

组分	%w/w	总量(g)	量/子批(g)
微晶纤维素	19.4	4,074	1,358
交联羧甲基纤维素钠	5.1	1,071	357
甘露醇	71.7	15,057	5,019
聚乙烯醇	3.8	798	266
经处理的水	-----	-----	-----
总计	100.0	21,000	7,000

[0180] 可通过首先分配表18的原料来制备填充剂制剂。

表18：用于制备填充剂颗粒的原料

原料	所需的量(g)
聚乙烯醇	840
微晶纤维素–颗粒 1	1,358
微晶纤维素–颗粒 2	1,358
微晶纤维素–颗粒 3	1,358
交联羧甲基纤维素钠–颗粒 1	357
交联羧甲基纤维素钠–颗粒 2	357
交联羧甲基纤维素钠–颗粒 3	357
甘露醇–颗粒 1	5,019
甘露醇–颗粒 2	5,019
甘露醇-颗粒 3	5,019
总计	---

[0181] 然后记录不锈钢容器的皮重。将容器去皮重，并将所需量的经处理的水称取到该容器中。将水转移到夹层釜中。设置混合器并开始搅拌釜中的水。一边搅拌一边将EMPROVE®(聚乙烯醇)加入水中，并开始计时。盖上溶液，一边搅拌一边将溶液加热到70℃，并保持该温度直到肉眼观察到材料溶解。计算加热过程中因蒸发而损失的水的重量。将这个量的经处理的水加入溶液中。将各一袋的微晶纤维素、Ac-Di-Sol(即，交联羧甲基纤维素钠)和Pearlitol 100SD(即，甘露醇)加入高剪切制粒机缸中。根据以下参数混合大约2

分钟:叶轮速度1(290rpm,5.5m/s端速),切碎机速度1(1760rpm)。将2217±5g制粒溶液以大约300g/min的速率泵送到制粒机中,同时在以下参数下进行混合:叶轮速度1(290rpm,5.5m/s端速),切碎机速度1(1760rpm)。关闭制粒机并刮下缸侧面和底部的材料。根据以下参数再混合30秒至1分钟:叶轮速度1(290rpm,5.5m/s端速),切碎机速度1(1760rpm)。将塑料袋去皮重,并将完成的湿制颗粒排入到塑料袋中。对颗粒进行称重。以5-10%功率使湿制颗粒通过配有2A375Q03763筛网的Comil。将湿制颗粒转移到FLM-3流化床中进行干燥。使用以下近似设置干燥颗粒。干燥直到颗粒LOD不超过1.0%水分。将干燥的颗粒排入到去皮重的塑料袋中。

参数	目标范围
产品温度	40℃
工艺(干燥)空气	30至60CFM
入口温度	60℃

这些设置仅为建议的设置,可对其进行调节以达到最佳干燥效果。

[0182] 用Comil、圆形叶轮、2A045R03137筛网研磨颗粒。利用具有以下筛网尺寸(单位为微米)的声波筛进行粒度分析:38、75、106、150、180、250。将塑料袋去皮重,并将经干燥且研磨的颗粒排入到塑料袋中。对颗粒进行称重。将经干燥的颗粒包装到加有干燥剂的箔密封袋中。

实例23

25μg片剂共混和压制

[0183] 可根据实例22的工序,用表19的配方制备利那洛肽的25μg剂量片剂。

表19:25μg利那洛肽片剂的配方:

组分	%w/w	量(g)
预先粒化的填充剂	78.750	5118.8
利那洛肽基料	3.333	216.7
安慰剂基料	16.667	1083.4
硬脂酸镁	1.250	81.3
总计	100	6500

[0184] 首先,分配表20的原料。

表20:用于制备25μg利那洛肽片剂的原料

原料	所需的量(g)
预先粒化的填充剂次级共混物A	2559.4
预先粒化的填充剂次级共混物B	2559.4
利那洛肽基料	227.5
安慰剂基料	1137.5
硬脂酸镁次级共混物A	40.6
硬脂酸镁次级共混物B	40.6
总计	6565.0

[0185] 预混物:设置8夸脱混合器,并加入750μg/225mg基料和安慰剂基料。盖上盖子并共混10分钟。将塑料袋去皮重,并将预混物排入到塑料袋中。

[0186] 次级共混物A:将650g的预混物加入到16夸脱V形混合器中。将用于次级共混物A的预先粒化的填充剂加入到16夸脱V形混合器中。盖上盖子并共混10分钟。使用于次级共混物A的硬脂酸镁通过40目筛网。再将其加入到16夸脱V形混合器中。盖上盖子并共混3分钟。将塑料袋去皮重,并将共混物排入到塑料袋中。

[0187] 次级共混物B:将650g的预混物加入到16夸脱V形混合器中。将用于次级共混物B的预先粒化的填充剂加入到16夸脱V形混合器中。盖上盖子并共混10分钟。使用于次级共混物B的硬脂酸镁通过40目筛网。再将其加入到16夸脱V形混合器中。盖上盖子并共混3分钟。将塑料袋去皮重,并将共混物排入到塑料袋中。

[0188] 压制:确保按照SOP E-59为具有0.32″sc模具的Korsch XL 100压片机设置0.32″圆形凹面模具(所需的10个工位)、桨叶式加料器,并且所有其他部件均恰当固定。将冲模台手动旋转至少完整一周,以确保正确安装。目视确认所有冲模和冲头均在,并且冲模与冲模台齐平。核实片剂规格是否满足表21的过程中片剂规格。

表21:过程中片剂规格

参数	目标值
平均片剂重量	225mg
单片厚度	4.0-4.5mm(仅供参考)
单片硬度	10kP
脆碎度(100次下落)	不超过0.6%
单片崩解	不超过15min

[0189] 将共混物加入到料斗中。将转台速度设定为20RPM。调节冲模填充量和压制参数,以得到目标重量为225mg且目标硬度为8-12kP的片剂。所有废弃材料应收集在压片废料塑料袋中。启动计时器,并压制片剂。

实例24

100μg片剂共混和压制

[0190] 可根据实例22的工序,用表22的配方制备利那洛肽的100μg剂量片剂。

表22:100μg利那洛肽片剂的配方:

组分	% w/w	量(g)
预先粒化的填充剂	78.750	9843.8
利那洛肽基料	3.333	1666.6
安慰剂基料	16.667	833.4
硬脂酸镁	1.250	156.3
总计	100	12500

[0191] 首先,分配表23的原料。

表23:用于制备100μg利那洛肽片剂的原料

原料	所需的量(g)
预先粒化的填充剂	9843.8
利那洛肽基料	1750.0

安慰剂基料	875.0
硬脂酸镁	156.3
总计	12,625.0

[0192] 预混物:设置16夸脱混合器,并加入750μg/225mg基料和安慰剂基料。盖上盖子并共混10分钟。将塑料袋去皮重,并将预混物排入到塑料袋中。

[0193] 将2500g的预混物加入到1立方英尺V形混合器中。将预先粒化的填充剂加入到1立方英尺V形混合器中。盖上盖子并共混10分钟。使硬脂酸镁通过40目筛网。加入到1立方英尺V形混合器中。盖上盖子并共混3分钟。将塑料袋去皮重,并将共混物排入到塑料袋中。

[0194] 压制:确保按照SOP E-59为具有0.32″sc模具的Korsch XL 100压片机设置0.32″圆形凹面模具(所需的10个工位)、桨叶式加料器,并且所有其他部件均恰当固定。将冲模台手动旋转至少完整一周,以确保正确安装。目视确认所有冲模和冲头均在,并且冲模与冲模台齐平。核实片剂规格是否满足表24的过程中片剂规格。

表24:过程中片剂规格

参数	目标值
平均片剂重量	225mg
单片厚度	4.0-4.5mm(仅供参考)
单片硬度	10kP
脆碎度(100次下落)	不超过0.6%
单片崩解	不超过15min

[0195] 将共混物加入到料斗中。将转台速度设定为20RPM。调节冲模填充量和压制参数,以得到目标重量为225mg且目标硬度为8-12kP的片剂。所有废弃材料应收集在压片废料塑料袋中。启动计时器,并压制片剂。

实例25

290μg片剂共混和压制

[0196] 可根据实例22的工序,用表25的配方制备利那洛肽的290μg剂量片剂。

表25:290μg利那洛肽片剂的配方:

组分	%w/w	量(g)
预先粒化的填充剂	60.10	3906.5
利那洛肽基料	38.65	2512.3
硬脂酸镁	1.25	81.3
总计	100	6500

[0197] 首先,分配表26的原料。

表26:用于制备290μg利那洛肽片剂的原料

原料	所需的量(g)
预先粒化的填充剂次级共混物 A	1953.3
预先粒化的填充剂次级共混物 B	1953.3
利那洛肽基料次级共混物 A	1256.1
利那洛肽基料次级共混物 B	1256.1
硬脂酸镁次级共混物 A	40.6
硬脂酸镁次级共混物 B	40.6
总计	6500.0

[0198] 次级共混物A:将用于次级共混物A的预先粒化的填充剂和利那洛肽基料加入到16夸脱V形混合器中。盖上盖子并共混10分钟。使用于次级共混物A的硬脂酸镁通过40目筛网。再将其加入到16夸脱V形混合器中。盖上盖子并共混3分钟。将塑料袋去皮重,并将共混物排入到塑料袋中。

[0199] 次级共混物B:将用于次级共混物B的预先粒化的填充剂和利那洛肽基料加入到16夸脱V形混合器中。盖上盖子并共混10分钟。使用于次级共混物B的硬脂酸镁通过40目筛网。再将其加入到16夸脱V形混合器中。盖上盖子并共混3分钟。将塑料袋去皮重,并将共混物排入到塑料袋中。

[0200] 压制:确保按照SOP E-59为具有0.32″sc模具的Korsch XL 100压片机设置0.32″圆形凹面模具(所需的10个工位)、桨叶式加料器,并且所有其他部件均恰当固定。将冲模台手动旋转至少完整一周,以确保正确安装。目视确认所有冲模和冲头均在,并且冲模与冲模台齐平。核实片剂规格是否满足表27的过程中片剂规格。

表27:过程中片剂规格

参数	目标值
平均片剂重量	225mg
单片厚度	4.0-4.5mm(仅供参考)
单片硬度	10kP
脆碎度(100次下落)	不超过0.6%
单片崩解	不超过15min

[0201] 将共混物加入到料斗中。将转台速度设定为20RPM。调节冲模填充量和压制参数,以得到目标重量为225mg且目标硬度为8-12kP的片剂。所有废弃材料应收集在压片废料塑料袋中。启动计时器,并压制片剂。

实例26

利那洛肽25μg片剂的底包衣

[0202] 可用Opadry® II底包衣对实例23的25μg片剂进行底包被。表28的配方示出制备包衣材料所需的量,所述包衣材料被过量地制备,以弥补包被过程中的损失。

表28:25μg片剂的底包衣配方

组分	%w/w	g/批次

Opadry II白色	20	400
纯化水	80	1600
总计	100	2000

[0203] 将1600g的纯化水分配到适当尺寸的容器中。将400g的Opadry® II分配到适当尺寸的容器中。将Opadry®加入到水中。计算以85%理论效率施加4.0%增重率所需的理论溶液量。准备塑料袋，以在包被过程中收集废片剂。确保已为Compu-Lab设置19英寸锅与增压组件。核实液体进料管线为Tygon 17管。核实枪组件安装在锅中。喷枪组件应由安装有40100 AB液体喷嘴和相配气帽的1×1/4JAU喷枪组成。枪组件应尽可能远离片剂床安装，且喷射角垂直于片剂床的上三分之一。通过称量100个不带包衣的片剂，核实初始片剂重量。通过将片剂的重量除以100，来计算单个片剂的平均重量。通过如下方式测试初始片剂水分：将大约1克的片剂碾碎并在105℃下运行LOD 10分钟。调节泵，以使得液体流量为大约10g/min。将液体注入管线，使之超过枪，并核实管线或枪中没有渗漏。将片剂加入到包衣锅中，并以50℃的入口温度和350CFM的气流开始温热20分钟。在升温期间偶尔轻摇。

[0204] 一旦达到目标床温，就开始根据下表29中概述的目标工艺参数喷射包衣悬浮液。视需要定期测试并报告片剂水分含量。一旦已施加理论量的溶液，就检查片剂的增重率。当已达到4%增重率时，停止喷射，然后以50℃的入口温度使片剂干燥30分钟，降低锅转速至最低限度或轻摇。排出片剂并测定包衣片剂的新重量。

表29：目标工艺参数

参数	目标值
喷射速率	10g/min
入口温度	65℃
气流	350CFM
雾化空气	40PSI
锅转速	11RPM
排气温度	47℃
床温	50℃

实例27

100μg利那洛肽片剂的底包衣

[0205] 可对实例24的100μg片剂底包被上Opadry® II包衣。表30的配方示出制备包衣材料所需的量，所述包衣材料被过量地制备，以弥补包被过程中的损失。

表30：100μg片剂的底包衣配方

组分	%w/w	g/批次
Opadry II白色	20	1000
纯化水	80	4000
总计	100	5000

[0206] 将4000g的纯化水分配到适当尺寸的容器中。将1000g的Opadry® II分配到适当尺寸的容器中。将Opadry®加入到水中。计算以85%理论效率施加4.0%增重率所需的理论

溶液量。确保已为Compu-Lab设置24英寸锅与增压组件。核实液体进料管线为Tygon 17管。核实枪组件安装在锅中。喷枪组件应由安装有40100 AB液体喷嘴和相配气帽的2×1/4JAU喷枪组成。枪组件应尽可能远离片剂床安装，且喷射角垂直于片剂床的上三分之一。通过称量100个不带包衣的片剂，核实初始片剂重量。通过将片剂的重量除以100，来计算单个片剂的平均重量。通过如下方式测试初始片剂水分：将大约1克的片剂碾碎并在105℃下运行LOD 10分钟。调节泵，以使得液体流量为大约20g/min。将液体注入管线，使之超过枪，并核实管线或枪中没有渗漏。将片剂加入到包衣锅中，并以50℃的入口温度和400CFM的气流开始温热20分钟。在升温期间偶尔轻摇。

[0207] 一旦达到目标床温，就开始根据下表31中概述的目标工艺参数喷射包衣悬浮液。视需要定期测试并报告片剂水分含量。一旦已施加理论量的溶液，就检查片剂的增重率。当已达到4％增重率时，停止喷射，然后以50℃的入口温度使片剂干燥30分钟，降低锅转速至最低限度或轻摇。排出片剂并测定包衣片剂的新重量。

表31：目标工艺参数

参数	目标值
喷射速率	20g/min
入口温度	65℃
气流	400CFM
雾化空气	40PSI
锅转速	10RPM
排气温度	47℃
床温	50℃

实例28

290μg利那洛肽片剂的底包衣

[0208] 可对实例25的290μg片剂底包被上Opadry® II包衣。表32的配方示出制备包衣材料所需的量，所述包衣材料被过量地制备，以弥补包被过程中的损失。

表32：100μg片剂的底包衣配方

组分	％w/w	g/批次
Opadry II白色	20	400
纯化水	80	1600
总计	100	2000

[0209] 将1600g的纯化水分配到适当尺寸的容器中。将400g的Opadry® II分配到适当尺寸的容器中。将Opadry®加入到水中。计算以85％理论效率施加4.0％增重率所需的理论溶液量。确保已为Compu-Lab设置19英寸锅与增压组件。核实液体进料管线为Tygon 17管。核实枪组件安装在锅中。喷枪组件应由安装有40100 AB液体喷嘴和相配气帽的1×1/4JAU喷枪组成。枪组件应尽可能远离片剂床安装，且喷射角垂直于片剂床的上三分之一。通过称量100个不带包衣的片剂，核实初始片剂重量。通过将片剂的重量除以100，来计算单个片剂的平均重量。通过如下方式测试初始片剂水分：将大约1克的片剂碾碎并在105℃下运行LOD 10分钟。调节泵，以使得液体流量为大约10g/min。将液体注入管线，使之超过枪，并核实管

线或枪中没有渗漏。将片剂加入到包衣锅中，并以50℃的入口温度和350CFM的气流开始温热20分钟。在升温期间偶尔轻摇。

[0210] 一旦达到目标床温，就开始根据下表33中概述的目标工艺参数喷射包衣悬浮液。视需要定期测试并报告片剂水分含量。一旦已施加理论量的溶液，就检查片剂的增重率。当已达到4%增重率时，停止喷射，然后以50℃的入口温度使片剂干燥30分钟，降低锅转速至最低限度或轻摇。排出片剂并测定包衣片剂的新重量。

表33：目标工艺参数

参数	目标值
喷射速率	10g/min
入口温度	65℃
气流	350CFM
雾化空气	40PSI
锅转速	1RPM
排气温度	47℃
床温	50℃

实例29

利那洛肽片剂的功能性或肠溶性包衣

[0211] 前述实例的片剂可被制备成具有功能性包衣。表34的配方示出制备包衣材料所需的量，所述包衣材料被过量地制备，以弥补包被过程中的损失：

表34：功能性包衣工艺的配方

组分	% w/w
Eudragit® S100	9.94
1N NH_3	6.75
柠檬酸三乙酯	4.97
滑石	4.97
纯化水	73.37
总计	100

[0212] 为了制备功能性包衣，将所需量的Eudragit®S100分配到适当尺寸的容器中。将2/3所需量的纯化水分配到适当尺寸的容器中。开始搅拌水直到获得涡流。将S100缓慢加入水中，并混合直到粉末被彻底润湿并且所形成的团块或泡沫已消散(约5分钟)。

[0213] 将所需量的1N NH3分配到适当尺寸的容器中。将1N NH3缓慢加入到Eudragit®悬浮液中，并且混合最少60分钟。将所需量的柠檬酸三乙酯分配到适当尺寸的容器中。将柠檬酸三乙酯加入到Eudragit®悬浮液中，并且混合最少60分钟。将所需量的滑石分配到适当尺寸的容器中。使用Silverson均质器使滑石在剩余1/3的纯化水中均质化10分钟(或直到均匀)。在混合的同时，将滑石悬浮液倒入Eudragit®悬浮液中。混合不长于5分钟。使包衣悬浮液过#30目筛网。

[0214] 计算以90％理论效率施加9.0％增重率所需的理论溶液量。确保已为Compu-Lab设置19英寸锅与增压组件。核实液体进料管线为Tygon 17管。核实枪组件安装在锅中。喷枪组件应由安装有40100 AB液体喷嘴和相配气帽的1×1/4JAU喷枪组成。枪组件应尽可能远离片剂床安装，且喷射角垂直于片剂床的上三分之一。将片剂加入到包衣锅中。以30度的入口温度温热片剂。确保床温达到大约30度后再进行下一步。调节泵，以使得液体流量为大约12g/min。将液体注入管线，使之超过枪，并核实管线或枪中没有渗漏。通过如下方式测试初始片剂水分：将大约2克的片剂碾碎并在105℃下运行LOD 10分钟。

[0215] 一旦达到目标床温，就开始根据下表35中概述的目标工艺参数喷射包衣悬浮液。视需要定期测试并报告片剂水分含量。一旦已施加理论量的溶液，就检查片剂的增重率。当已达到9％增重率时，停止喷射，然后以40℃的入口温度使片剂干燥5-10分钟，降低锅转速至最低限度或轻摇。

表35：喷雾包衣工艺的目标工艺参数

参数	目标值
喷射速率	12-20g/min[1]
入口温度	43℃[1]
气流	300CFM
雾化空气	35PSI
锅转速	12RPM
排气温度	33℃
床温	35℃

1视需要进行调节以保持床温。

[0216] 通过如下方式测试最终片剂水分：将大约2克的片剂碾碎并在105℃下运行LOD 10分钟。水分应≤初始片剂水分。排出片剂并测定包衣片剂的新重量。在温度设定为40℃的机械对流烘箱中使片剂干燥至少2小时。在成批包装之前，使片剂达到25-30℃。将片剂成批包装在加有干燥剂的金属箔袋中，并保存于5℃下。

实例30

耐酸利那洛肽胶囊和带包衣的耐酸胶囊制剂

[0217] 可制备用于靶向释放的耐酸利那洛肽胶囊和包衣胶囊。耐酸利那洛肽胶囊的配方提供于表36中。

表36：耐酸利那洛肽胶囊的配方

低剂量/小儿微丸强度 145μg/225mg			
成分	%	mg/g	kg/批次

氯化钙	0.32%	3.200	0.080
组氨酸 USP	0.68%	6.800	0.170
PVA，USP	1.50%	15.000	0.375
利那洛肽	0.06%	0.645	0.0161
滑石	0.60%	6.000	0.1500
微晶纤维素，NF（Celphere CP305 微丸）	96.85%	968.500	24.213
纯化水，USP	NA	-	13.000
盐酸(10%)，USP	NA	-	0.142
低剂量微丸的底包衣			
低剂量利那洛肽微丸，145μg/225mg	90.9	909.0	2.00
聚乙烯吡咯烷酮(Kollidon k30 LP) 或 聚乙烯醇 USP	8.6	86.0	0.190
滑石，鲁兹那克(Luzenac)	0.5	5.0	0.0.11
纯化水*	-	-	2.5
总干重	100.0	-	2.201
在耐酸胶囊中包封低剂量带底包衣的微丸			

[0218] 耐酸胶囊还可包含包衣。耐酸利那洛肽胶囊配方提供于表35中。图3示出了不带包衣和带包衣的耐酸胶囊在酸性介质中的溶出曲线。

经包封的 *AR* 胶囊的包衣		
名称	重量百分比%	重量/批次(kg)固形物
填充有 10% PVPLP 底包衣的 AR 胶囊尺寸 1	84.49	0.390
FS30D	10.18	0.157
L30D-55	3.39	0.052
TEC	0.68	0.0031
滑石，Pharma M	0.43	0.0020
PlasAcryl T20	0.81	0.0125
纯化水*	-	0.130
总计%	100.00	-

其他实施例

[0219] 本发明的范围不受本文所述的特定实施例限制。实际上，除本文所述的那些之外，通过前面的描述和附图，本发明的各种修改形式对于本领域技术人员而言将变得显而易

见。这些修改形式旨在落入所附权利要求书的范围之内。还应当理解，所有值是近似的，并且是为说明而提供的。

[0220] 本申请通篇引用了所有专利、专利申请、出版物、产品说明和方案，它们的公开内容全文以引用方式并入本文中以用于所有目的。

<110> 硬木药品公司
福雷斯特实验室控股有限公司

<120> 利那洛肽的延迟释放组合物

<130> 223355/140PCT1/366281

<140> PCT/US2014/069838
<141> 2014-12-11

<150> 61/914,951
<151> 2013-12-11

<150> 61/914,952
<151> 2013-12-11

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成产生的肽

<400> 1

Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr
1 5 10

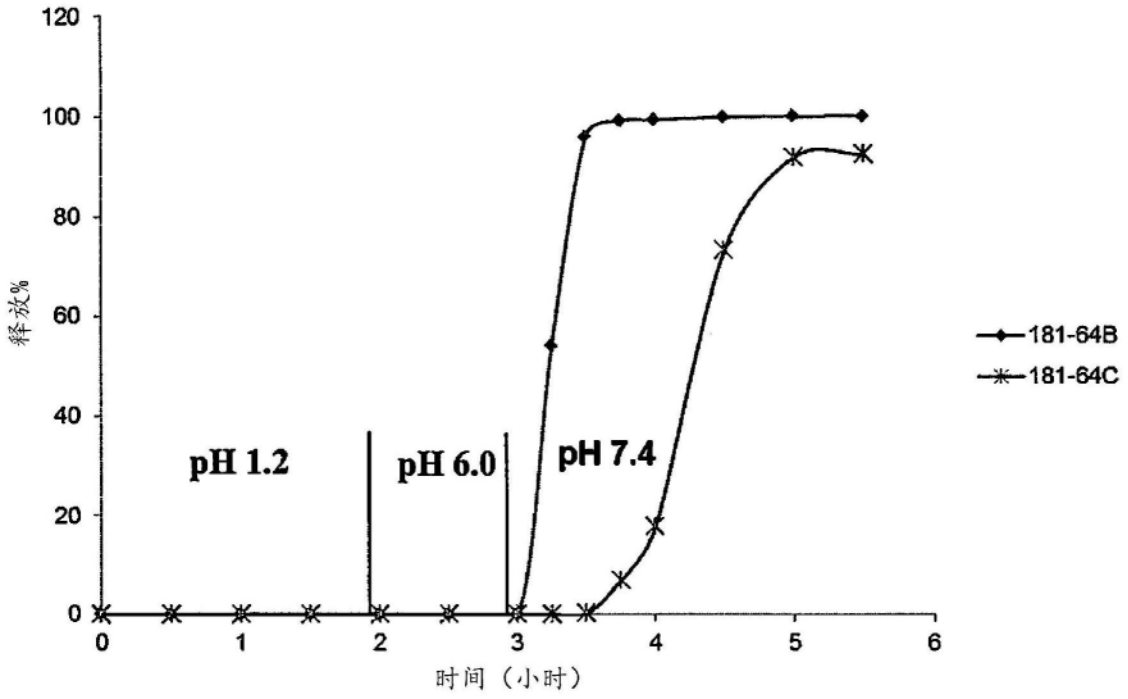

120
100
80
60
40
20
0
释放%
pH 1.2
pH 6.0
pH 7.4
181-64B
181-64C
0
1
2
3
4
5
6
时间（小时）

图1

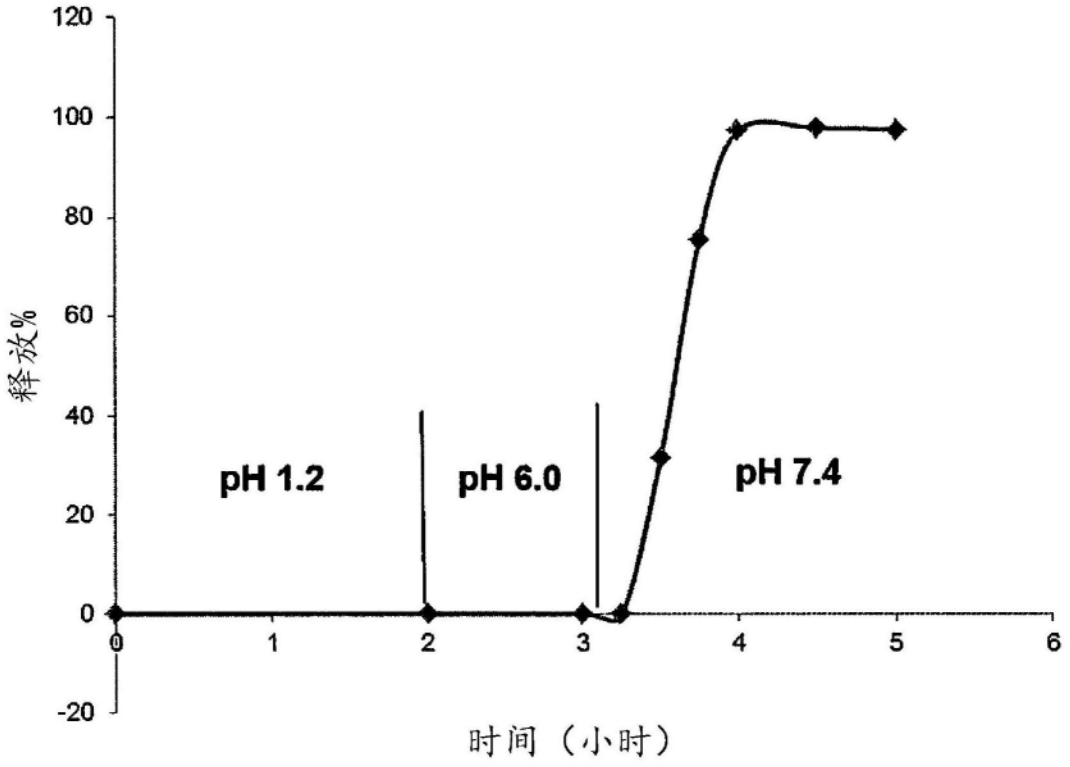
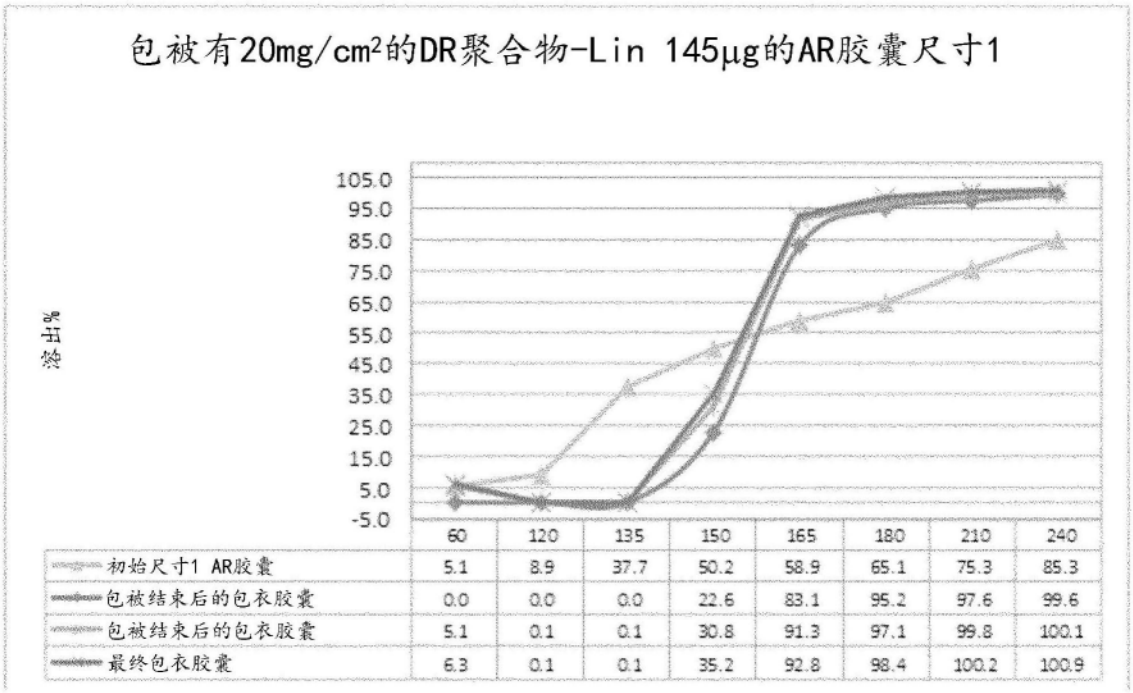

120
100
80
60
40
20
0
-20
释放%
pH 1.2
pH 6.0
pH 7.4
0
1
2
3
4
5
6
时间（小时）

图2



	60	120	135	150	165	180	210	240
初始尺寸1 AR胶囊	5.1	8.9	37.7	50.2	58.9	65.1	75.3	85.3
包被结束后的包衣胶囊	0.0	0.0	0.0	22.6	83.1	95.2	97.6	99.6
包被结束后的包衣胶囊	5.1	0.1	0.1	30.8	91.3	97.1	99.8	100.1
最终包衣胶囊	6.3	0.1	0.1	35.2	92.8	98.4	100.2	100.9

图3