



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104069088 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 01

(21) 申请号 201410289597. 6

A61P 1/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 10. 10

A61P 1/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 1/14 (2006. 01)

60/998754 2007. 10. 12 US

A61P 31/04 (2006. 01)

12/249258 2008. 10. 10 US

A61P 35/02 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

200880119182. 7 2008. 10. 10

(71) 申请人 武田制药北美公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 R. L. 李 M. 瓦基利纳杰特

D. 马尔福德 吴竞涛 S. 阿特金森

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 张萍 李炳爱

(51) Int. Cl.

A61K 9/58 (2006. 01)

A61K 9/32 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

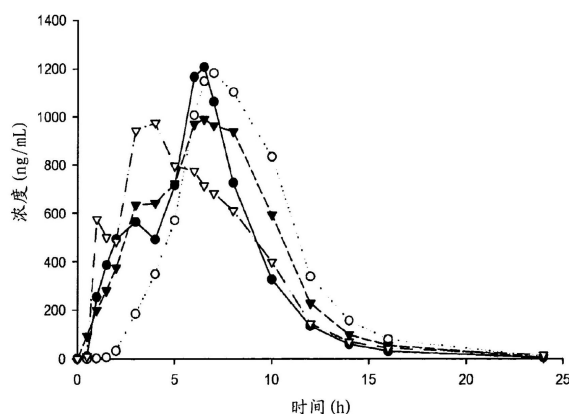
权利要求书1页 说明书25页 附图2页

(54) 发明名称

与食物摄入无关的治疗胃肠病症的方法

(57) 摘要

本发明涉及药物组合物在制备用于治疗有需要的患者中胃肠病症的药物中的用途,其中所述药物组合物包含治疗有效量的(a)含有右兰索拉唑和第一肠溶包衣的第一固体粒子,其中该第一肠溶包衣在约5.0-5.5的pH释放固体颗粒中的右兰索拉唑;和(b)含有右兰索拉唑和第二肠溶包衣的第二固体粒子,其中该第二肠溶包衣在约6.2-6.8的pH释放固体粒子中的右兰索拉唑。所述药物组合物能够与进食无关地施用给患者。



1. 药物组合物在制备用于治疗有需要的患者中胃肠病症的药物中的用途,其中所述药物组合物包含治疗有效量的以下物质:

(a) 第一固体粒子,其中该第一固体粒子含有右兰索拉唑和第一肠溶包衣,其中该第一肠溶包衣在约 5.0-5.5 的 pH 释放固体颗粒中的右兰索拉唑;和

(b) 第二固体粒子,其中该第二固体粒子含有右兰索拉唑和第二肠溶包衣,其中该第二肠溶包衣在约 6.2-6.8 的 pH 释放固体粒子中的右兰索拉唑;

其中第一固体粒子占药物组合物的约 15-50%重量,第二固体粒子占药物组合物的约 50-85%重量;

其中所述胃肠病症是胃灼热,炎性肠病,克罗恩病,肠易激综合症,溃疡性结肠炎,消化性溃疡,应激性溃疡,出血性消化性溃疡,十二指肠溃疡,传染性肠炎,结肠炎,憩室炎,胃酸过多,消化不良,胃轻瘫,佐-埃综合症,胃食管反流病,与幽门螺杆菌有关的疾病,短肠综合症,与系统性肥大细胞增多或嗜碱细胞白血病或高组胺血有关的分泌过多状态,或以上任何病症的组合;且

其中所述药物组合物能够与进食无关地施用给患者。

2. 权利要求 1 的用途,其中第一肠溶包衣在约 5.5 的 pH 释放右兰索拉唑。

3. 权利要求 2 的用途,其中第一肠溶包衣含有甲基丙烯酸共聚物分散体。

4. 权利要求 1 的用途,其中第二肠溶包衣的在约 6.75 的 pH 释放右兰索拉唑。

5. 权利要求 4 的用途,其中第二肠溶包衣含有 B 类甲基丙烯酸共聚物和 A 类甲基丙烯酸共聚物的 3 : 1 混合物。

6. 权利要求 1 的用途,其中第一固体粒子在右兰索拉唑和第一肠溶包衣之间包含一个保护层。

7. 权利要求 1 的用途,其中第二固体粒子在右兰索拉唑和第二肠溶包衣之间包含一个保护层。

8. 权利要求 6 或 7 的用途,其中该保护层是蔗糖、羟丙基甲基纤维素,非肠溶包衣或其任何组合。

9. 权利要求 8 的用途,其中的非肠溶包衣是羟丙基纤维素。

10. 权利要求 1 的用途,其中第一固体粒子占药物组合物的约 25%,第二固体粒子占药物组合物的约 75%。

11. 权利要求 1 的用途,其中第一固体粒子是颗粒剂。

12. 权利要求 1 的用途,其中第二固体粒子是颗粒剂。

13. 权利要求 1 的用途,其中药物组合物是片剂或胶囊。

与食物摄入无关的治疗胃肠病症的方法

[0001] 本申请是申请号为 200880119182.7 (国际申请号为 PCT/US2008/079520)、申请日为 2008 年 10 月 10 日、发明名称为“与食物摄入无关的治疗胃肠病症的方法”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求 2007 年 10 月 12 日提交的美国专利申请 No. 60/998,754 和 2008 年 10 月 10 日提交的美国专利申请 No. 12/249,258 的优先权,上述申请的内容以参考引用的形式并入本文中。

发明领域

[0003] 本发明涉及一种通过向需要治疗的患者施用药物组合物治疗胃肠病症的方法,其中该药物组合物可以与食物摄入无关地施用给患者。具体地说,该方法中使用的药物组合物含有至少两种固体颗粒,每种颗粒都包含至少一种质子泵抑制剂。

背景技术

[0004] 胃是一种消化器官,它呈袋形,位于食管和肠之间。几乎每种动物都有胃。

[0005] 人胃是一个肌肉的弹性梨形袋子,横躺在隔膜下的腹腔中。它根据在体内的位置和内部食物的数量而改变尺寸和形状。胃壁上衬有几百万个胃腺,它们每餐一共分泌 400-800ml 胃液。在胃腺中发现三种细胞,这些细胞是壁细胞、“主”细胞和粘液分泌细胞。壁细胞含有称作 H^+/K^+ 腺苷三磷酸酶的酶。 H^+/K^+ 腺苷三磷酸酶还称作“酸泵”或“质子泵”。这种跨膜蛋白利用 ATP 的能量通过主动转运分泌 H^+ 离子(质子)。胃液中的 H^+ 浓度可以高达 0.15M,使得胃液的 pH 小于 1。

[0006] 质子泵抑制剂(或“PPI”)是一类药物化合物,它们通过抑制 H^+/K^+ 腺苷三磷酸酶抑制胃酸分泌。本领域已知,质子泵能以活性态或休眠态的形式存在。PPI 只与活性质子泵结合。PPI 在壁细胞中代谢成活性亚磺酰胺代谢物,它使质子泵的巯基失活,从而减少氢离子的分泌(Langtry 和 Wilde,“An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders”Drugs,54(3): 473-500(1997))。

[0007] PPI 常常用于下述病症的短期治疗:活性十二指肠溃疡,胃溃疡,胃食管反流病(GERD),危重性糜烂性食管炎,低应答系统性 GERD,和病理性分泌过多状态,例如佐-埃综合征。这些症状是由于酸和胃蛋白酶的产生(攻击性因子)和粘液、碳酸氢盐及前列腺素的产生(防卫性因子)之间不平衡造成的。以上列出的病症会在健康人或危重病人中产生,并可能伴随着显著的胃肠出血。

[0008] 兰索拉唑是一种 PPI,商品名称 PREVACID[®],它是取代的苯并咪唑-2-[[[3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]苯并咪唑。兰索拉唑是一种外消旋化合物,含有 R-对映体和 S-对映体。兰索咪唑的 R-对映体也称作右兰索拉唑,也是一种 PPI(参见 W02004/035020)。

[0009] PPI 是和摄入或消耗食物或膳食一起施用给需要用其治疗的患者。例如,

PREVACID[®]（兰索拉唑）的标签说明，PREVACID[®]“应当在餐前服用”，而 NEXIUM[®]（艾美拉唑镁，也是一种 PPI）的标签说明，“NEXIUM[®]应在餐前至少一小时服用”。因此，患者不能在他们方便的时候随时服用 PPI，而是必须记住与摄入或消耗食物同时或者在摄入或消耗食物之前至少一小时服用他们的药物。为了改善患者的顺从性，本领域需要能够与摄入或消耗食物无关地向患者施用的含 PPI（例如右兰索拉唑）药物组合物。

发明内容

[0010] 在一项实施方案中，本发明涉及一种治疗有需要的患者中胃肠病症的方法。该方法包括以下步骤：

[0011] 向所述患者施用含有治疗有效量的质子泵抑制剂的药物组合物，其中该药物组合物能够与进食无关地施用给患者。

[0012] 在另一实施方案中，本发明涉及一种治疗有需要的患者中胃肠病症的方法。该方法包括以下步骤：

[0013] 向所述患者施用药物组合物，组合物中含有治疗有效量的以下物质：

[0014] (a) 第一种固体粒子，它含有活性剂和第一肠溶包衣，其中该第一肠溶包衣在 pH 约 5.0-5.5 下释放出固体粒子中的活性剂；和

[0015] (b) 第二种固体粒子，它含有活性剂和第二肠溶包衣，其中该第二肠溶包衣在 pH 约 6.2-6.8 下释放出固体粒子中的活性剂；

[0016] 其中第一固体粒子占药物组合物重量的约 15-50%，第二固体粒子占药物组合物重量的约 50-85%；和

[0017] 该药物组合物能够与进食无关地向患者施用。

[0018] 在以上方法中，第一固体粒子可以是颗粒。另外，第二固体粒子可以是颗粒。优选的是，第一和第二固体粒子均为颗粒。该药物组合物优选是片剂或胶囊剂。

[0019] 第一固体粒子中的活性剂可以是右兰索拉唑。第二固体粒子中的活性剂可以是右兰索拉唑。最好是，第一固体粒子和第二固体粒子中的活性剂都是兰索拉唑。

[0020] 第一肠溶包衣优选 pH 值约为 5.5 并包含甲基丙烯酸共聚体。第二肠溶包衣优选 pH 值为约 6.75，并且包含 B 类甲基丙烯酸共聚物与 A 类甲基丙烯酸共聚物的 3：1 混合物。

[0021] 任选地，第一固体粒子在活性剂和第一肠溶包衣之间含有一个保护层。任选地，第二固体粒子在活性剂和第二肠溶包衣之间含有一个保护层。如果存在，保护层可以由糖、糖淀粉或其任何组合物制成。

[0022] 在以上方法中，第一固体粒子占药物组合物的约 25%，第二固体粒子占药物组合物的约 75%。

[0023] 可以按照以上方法治疗的胃肠病症包括（但不限于）：胃灼热，炎性肠病，克罗恩病，肠易激综合症，溃疡性结肠炎，消化性溃疡，应激性溃疡，出血性消化性溃疡，十二指肠溃疡，传染性肠炎，结肠炎，憩室炎，胃酸过多，消化不良，胃轻瘫，佐-埃综合症，胃食管反流病，与幽门螺杆菌有关的疾病，短肠综合症，与系统性肥大细胞增多或者嗜碱细胞白血病或高组胺血有关的分泌过多状态，或以上任何病症的组合。

[0024] 在第二实施方案中,本发明涉及一种治疗有需要的患者中的胃肠病症的方法。该方法包括以下步骤:

[0025] 向患者施用含有治疗有效量的以下物质的胶囊剂:

[0026] (a) 第一种颗粒,它含有右兰索拉唑和第一肠溶包衣,其中该第一肠溶包衣在 pH 约为 5.5 时释放出颗粒中的右兰索拉唑;和

[0027] (b) 第二种颗粒,它含有右兰索拉唑和第二肠溶包衣,其中该第二肠溶包衣在 pH 约 6.75 时释放出颗粒中的右兰索拉唑;

[0028] 其中第一颗粒占胶囊剂的约 25%,第二颗粒占胶囊剂的约 75%;和

[0029] 该胶囊剂能与进食无关地向患者施用。

[0030] 在以上方法中,第一肠溶包衣包含甲基丙烯酸共聚物分散体,第二肠溶包衣包含 B 类甲基丙烯酸共聚物和 A 类甲基丙烯酸共聚物的 3 : 1 混合物。另外,在以上方法中,第一颗粒还可以在右兰索拉唑和第一肠溶包衣之间含有一个保护层,第二颗粒还可以在右兰索拉唑和第二肠溶包衣之间含有一个保护层。每种颗粒内包含的保护层可以由糖、糖淀粉或其任何组合制成。

[0031] 可以按照以上方法治疗的胃肠病症包括(但不限于):胃灼热,炎性肠病,克罗恩病,肠易激综合症,溃疡性结肠炎,消化性溃疡,应激性溃疡,出血性消化性溃疡,十二指肠溃疡,传染性肠炎,结肠炎,憩室炎,胃酸过多,消化不良,胃轻瘫,佐-埃综合症,胃食管反流病,与幽门螺杆菌有关的疾病,短肠综合症,与系统性肥大细胞增多或者嗜碱细胞白血病或高组胺血有关的分泌过多状态,或以上任何病症的组合。

附图说明

[0032] 图 1 表示对于实施例 2 中所述的方案 A-D 的平均血浆 TAK-390MR 浓度-时间图。其中——●—— A(空腹),···○··· B(进食),---▼--- C(高脂膳食 5 分钟前用药),-·-▽-·- D(高脂膳食 30 分钟前用药)。

[0033] 图 2 表示了实施例 2 中所述的胃内 pH 结果,表明在不同的空腹/进食条件下 TAK-390 药动学的变化对 TAK-390MR 的药效学没有相应的影响。其中方案:□—□—□ A:空腹服药,●—●—● B:早餐 30 分钟后服药(进食),▲—▲—▲ C:早餐 5 分钟前服药,⊗—⊗—⊗ D:早餐 30 分钟前服药。

具体实施方式

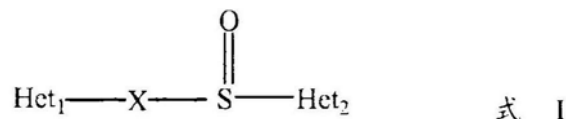
[0034] 定义

[0035] 当在本说明书和所附权利要求中使用,除非上下文清楚地另外规定,单数形式“一”和“该”包括复数参照物。例如,提到的“一种活性剂”包括单独一个活性剂以及结合在一起的两个或更多的活性剂。

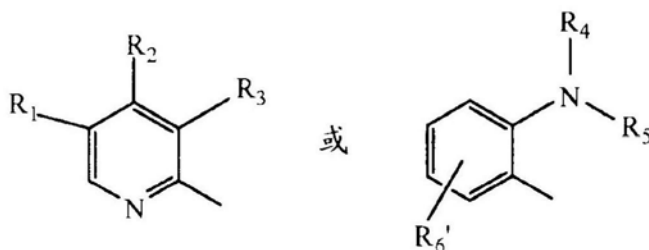
[0036] 在描述本发明和提出权利要求时,以下术语将根据下述定义使用。

[0037] 术语“活性剂”、“活性成分”和“药物”在本文中可交换使用,指的是通式 I 化合物(见下文)、其碱性盐、代谢物或前药;通式 I 化合物的单个对映体之一,其碱性盐(例如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^{+} 或 K^{+} 盐)、代谢物或前药;或通式 I 化合物的单个对映体,其碱性盐、代谢物或前药:

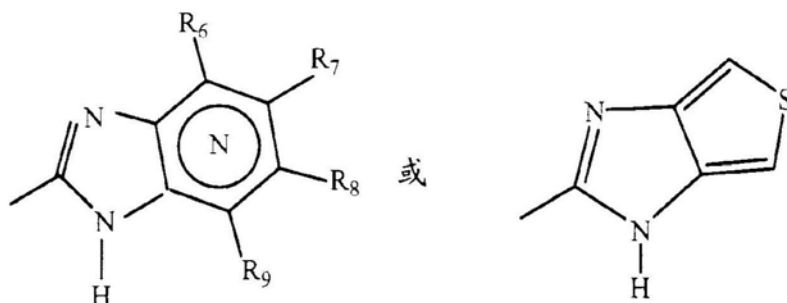
[0038]

[0039] 其中 Het₁ 是

[0040]

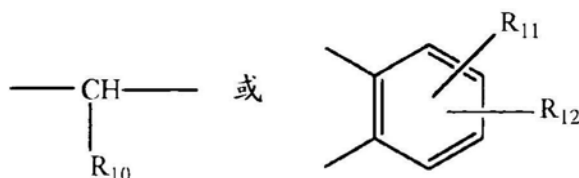
[0041] Het₂ 是

[0042]



[0043] X 是

[0044]

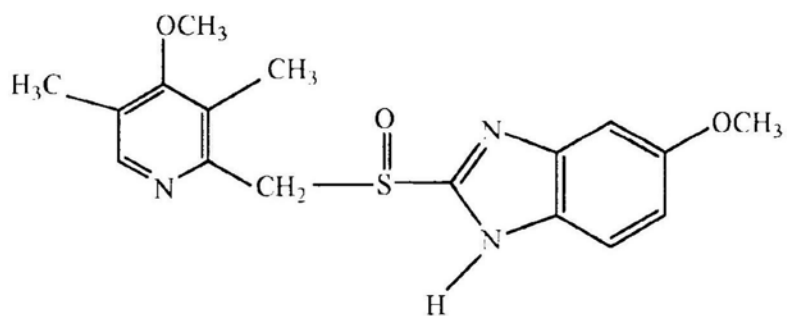


[0045] 其中

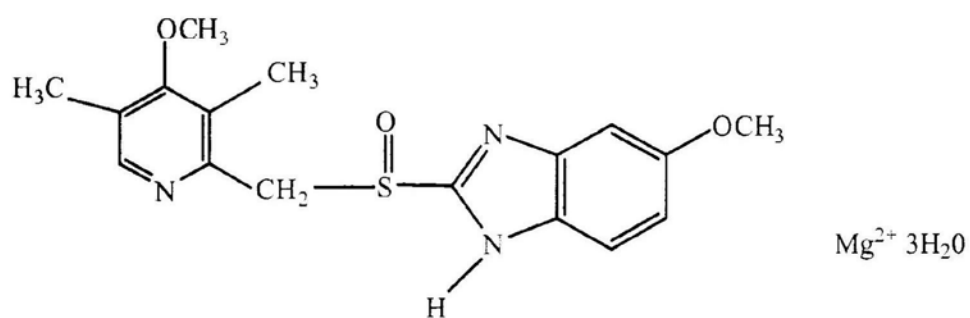
[0046] 苯并咪唑部分中的 N 意味着被 R₆-R₉ 取代的环碳原子之一可任选地换成没有任何取代基的 N 原子；[0047] R₁、R₂ 和 R₃ 相同或不同，选自氢，烷基，任选被氟取代的烷氧基，烷硫基，烷氧烷氧基，二烷基氨基，哌啶基，吗啉基，卤素，苯基，和苯基烷氧基；[0048] R₄ 和 R₅ 相同或不同，选自氢，烷基和芳烷基；[0049] R₆' 是氢，卤素，三氟甲基，烷基或烷氧基；[0050] R₆-R₉ 相同或不同，选自氢、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷氧基、烷基羰基、烷氧羰基、噁唑啉基、三氟烷基、可进一步被取代的杂环，或是相邻的 R₆-R₉ 基团形成可进一步被取代的环结构；[0051] R₁₀ 是氢；和[0052] R₁₁ 和 R₁₂ 相同或不同，选自氢、卤素或烷基。

[0053] 优选的式 I 化合物是：

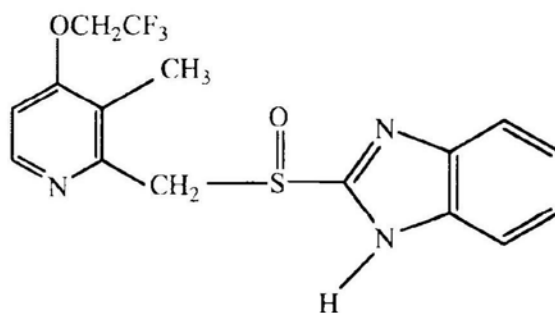
[0054]



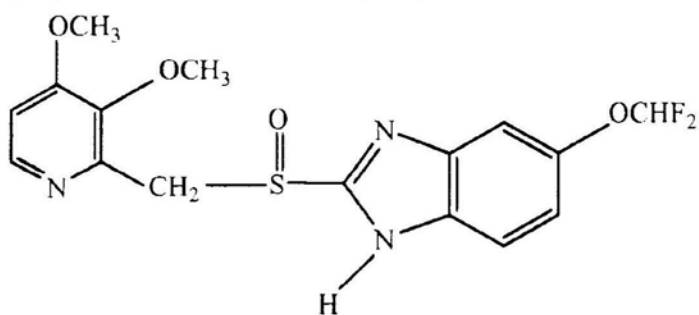
(奥美拉唑),



(艾美拉唑镁),

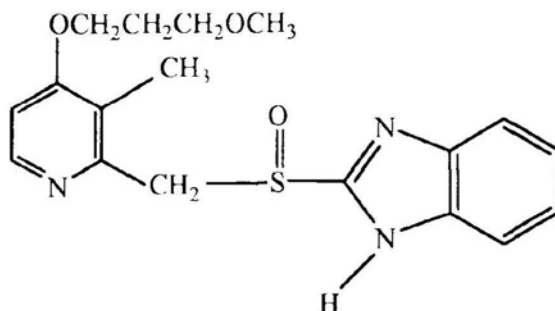


(兰索拉唑, 包括其称为右兰索拉唑的R-对映体),

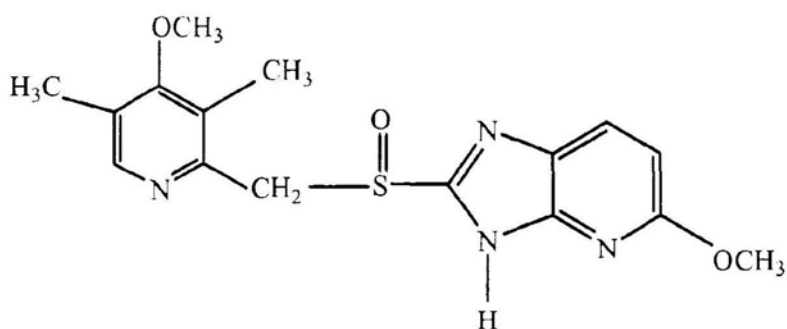
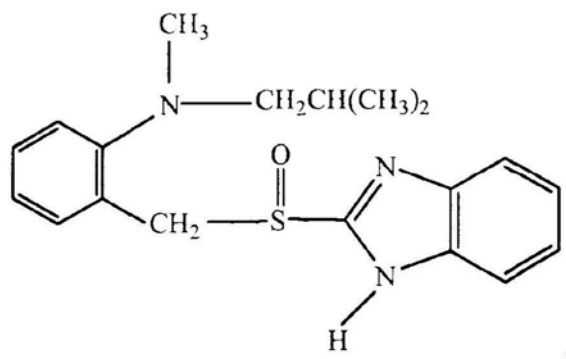


[0055]

(泮托拉唑),

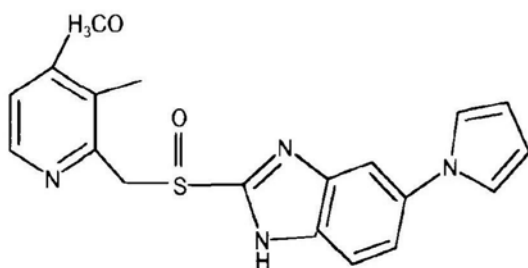


(雷贝拉唑),



(替那拉唑),

和



(艾普拉唑)

[0056] 最优的式 I 化合物是右兰索拉唑, 兰索拉唑的 R- 对映体。

[0057] 术语“施用”、“给药”、“服用”或“用药”指任何向治疗对象或患者提供药物的方式。给药途径可以用本领域技术人员已知的任何方式完成。这些方式包括(但不限于):口服,

颊含,静脉内,皮下,肌内,吸入等。

[0058] 在本文中使用时,术语“生物利用度”指活性成分或药物进入和保留在全身循环中,从而可以到达作用位点的速率、范围和持续时间。较高的生物利用率可以通过例如增加活性成分或药物的作用持续时间来达到。测定活性成分或药物的生物利用度的方法是本领域普通技术人员所熟知的。

[0059] 在本文中使用时,“慢性咳嗽”指持续至少一周,优选至少二周,最优选至少三周的咳嗽。用 PPI 治疗慢性咳嗽的方法公开于 Chung. Clin. Exp. Allergy. 35 :245-246 (2005) 中。

[0060] 术语“剂型”指设计成含有特定的预定数量(剂量)某种活性成分的任何固体、半固体或液体药物组合物。合适的剂型可以是药物递送系统,包括口服给药、颊含给药、直肠给药,局部或粘膜释放或皮下植入物,或其它植入的药物递送系统等。最好是,本发明药物组合物的剂型被考虑为固体;但是它们可以包含液体或半固体组分。

[0061] 剂型的“有效量”或“治疗有效量”意味着活性成分的数量没有毒性,但足以提供预期的效果。活性成分的“有效”量将随治疗对象而异,与个体的年龄和一般状况、具体的活性成分等等有关。因此,不总是能够指定准确的“有效量”。然而,任何个别病例的合适的“有效量”均可由本领域普通技术人员利用常规试验确定。

[0062] 在本文中使用时,术语“胃肠病症”指患者的上和下胃肠道的任何疾病或障碍,包括例如:胃灼热、炎性肠病,克罗恩病、肠易激综合症、溃疡性结肠炎、消化性溃疡、应激性溃疡、出血性消化性溃疡、十二指肠溃疡、传染性肠炎、结肠炎、憩室炎、胃酸过多、消化不良、胃轻瘫、佐-埃综合症、胃食管反流病(“GERD”)(即,酸反流,包括但不限于症状性 GERD 和无症状性 GERD),与幽门螺杆菌有关的疾病,与系统性肥大细胞增多或者因例如神经手术、头损伤、严重身体创伤或灼伤引起的嗜碱细胞白血病和高组胺血有关的分泌过多状态。

[0063] 在本文中使用时,“下胃肠道”指回肠、结肠、盲肠和直肠。

[0064] 术语“患者”指动物,优选哺乳动物,包括人或非人。术语“患者”和“治疗对象”在本文中可互换使用。

[0065] “可药用的”,例如在“可药用的赋形剂”或“可药用的添加剂”的陈述中的“可药用的”,意味着某种物质不是生物活性的或者不良的,即,该物质可以掺入到施用给患者的药物组合物中而不产生任何不良的生物作用。

[0066] 在本文中使用时,术语“稳定剂”指能够降低活性成分或药物被胃的酸性环境降解的任何化学品、化合物或材料。稳定剂的实例包括(但不限于):铝盐,铝的碳酸盐或碳酸氢盐,IA 族金属盐或 IIA 族金属盐(例如,但不限于,钠盐、钙盐、镁盐等),IA 族或 IIA 族的碳酸盐或碳酸氢盐(例如钠的碳酸盐或碳酸氢盐,镁的碳酸盐或碳酸氢盐、钙的碳酸氢盐),聚合物,藻酸钠、甾醇、脂肪醇及它们的组合物。

[0067] 可以作为稳定剂使用的聚合物实例包括,但不限于,半透性均聚物、半透性共聚物等。优选该聚合物是纤维素酯,纤维素醚和纤维素醚酯。纤维素聚合物的葡萄糖酐单元的取代度(“DS”)是从大于 0 到 3(包括首尾值)。取代度是指葡萄糖酐单元上原来存在的羟基被取代基取代或转化成其它基团的平均数目。葡萄糖酐单元可以被例如以下基团部分或完全取代:酰基、烷酰基、烯酰基、芳酰基、烷基、烷氧基、卤素、羰基烷基、烷基氨基甲酸酯、烷基碳酸酯、烷基磺酸酯、烷基氨磺酸酯、半透性聚合物形成基团等。

[0068] 半透性聚合物的实例包括选自纤维素酰化物,纤维素二酰化物,纤维素三酰化物,乙酸纤维素,二乙酸纤维素,三乙酸纤维素,一、二和三烷基化纤维素,一、二和三烯基化纤维素,一、二和三芳基化纤维素等。示例性的聚合物包括 DS 为 1.8-2.3,乙酰基含量为 32-39.9% 的乙酸纤维素;DS 为 1-2,乙酰基含量为 21-35% 的二乙酸纤维素;DS 为 2-3,乙酰基含量为 34-44.8% 的三乙酸纤维素等。更具体的纤维素聚合物包括 DS 为 1.8,丙酰基含量为 38.5% 的丙酸纤维素;乙酰基含量为 1.5-7%,丙酰基含量为 39-42% 的乙酸丙酸纤维素;乙酰基含量为 2.5-3%,平均丙酰基含量为 39.2-45%,羟基含量为 2.8-5.4% 的乙酸丙酸纤维素;DS 为 1.8,乙酰基含量为 13-15%,丁酰基含量为 34-39% 的乙酸丁酸纤维素;乙酰基含量为 2-29%,丁酰基含量为 17-53%、羟基含量为 0.5-4.7% 的乙酸丁酸纤维素;DS 为 2.6 至 3 的纤维素三酰化物,例如三戊酸纤维素、Cellulose trilaminate,三棕榈酸纤维素,三辛酸纤维素和三丙酸纤维素;DS 为 2.2 至 2.6 的纤维素二酯,例如二丁二酸纤维素,二棕榈酸纤维素,二辛酸纤维素等,以及混合的纤维素酯,例如乙酸戊酸纤维素,乙酸丁二酸纤维素,丙酸丁二酸纤维素,乙酸辛酸纤维素、戊酸棕榈酸纤维素、乙酸庚酸纤维素等。在美国专利 No. 4,077,407 中公开了半透性纤维素,它们可以用“Encyclopedia of Polymer Science and Technology”, Vol. 3, pp. 325-354 (1964) (Interscience Publishers Inc., New York, N.Y) 中描述的步骤合成。

[0069] 半透性聚合物包括乙醛二甲基乙酸纤维素,乙酸乙基氨基甲酸纤维素,乙酸甲基氨基甲酸纤维素,二甲基氨基乙酸纤维素,半透性聚酰胺,半透性聚氨基甲酸乙酯,半透性磺化聚苯乙烯,如美国专利 No. 3,173,876、3,276,586、3,541,005、3,541,006 和 3,546,142 中公开的通过阴离子和阳离子共沉淀形成的交联的选择性半透性聚合物,如 Loeb 等在美国专利 No. 3,133,132 中公开的半透性聚合物,半透性聚苯乙烯衍生物,半透性聚(苯乙烯磺酸钠),半透性聚(氯化乙烯基苄基三甲铵);以及显示出 10^{-5} 至 10^{-2} (cc.mil/cm hr.atm) 的流体渗透性(按每大气压的半透膜两侧静水压差或渗透压差表示)的半透性聚合物。在美国专利 No. 3,845,770、3,916,899 和 4,160,020 以及 Handbook of Common Polymer, Scott and Roff (1971) (CRC Press, Cleveland, Ohio) 中描述了本领域技术人员已知的聚合物。

[0070] 可以作为稳定剂使用的甾醇的实例包括,但不限于,植物甾醇(例如麦角甾醇、豆甾醇、谷甾醇、菜籽甾醇和菜油甾醇)、动物甾醇(例如胆甾醇和羊毛甾醇)或其组合物。

[0071] 可以作为稳定剂使用的脂肪醇可以是有 10-30 个碳原子的直链饱和或不饱和的伯醇。可以使用的脂肪醇的实例包括(但不限于):十六醇、十四醇或十八醇。

[0072] 术语“治疗”指的是降低症状的严重性和/或出现率,消除症状和/或其潜在原因,防止症状发生和/或其潜在原因,以及改善或补救损害。例如,“治疗”患者包括在易感个体中防止特定的病症或有害的生理事件,以及通过抑制某种障碍或疾病或使其消退,治疗临床症状性个体。

[0073] 在本文中使用时,“溃疡”一词是指上胃肠道衬里的病变,其特征是组织丧失。这种溃疡包括(但不限于):胃溃疡,十二指肠溃疡和胃炎。

[0074] 在本文中使用时,术语“上胃肠道”指的是食管、胃、十二指肠和空肠。

[0075] 胃的空腹 pH 从 2 至 6 变化(pH 小于 7 被认为是酸性 pH)。小肠的 pH 比胃的 pH 更偏碱性,并且从十二指肠向回肠增高。与本领域已知的 PPI 一样,本发明的活性成分是对酸敏感的。它在酸性 pH 下快速降解成失活的化合物。当片剂或胶囊剂在胃中溶解时,这种片

剂或胶囊与胃中的胃内容物充分混合。当从胃转移到十二指肠中时,胃内容物被十二指肠中存在的碳酸氢盐慢慢中和。于是,随着胃内容物转移通过小肠时,pH 增高。

[0076] 药物吸收的准确位置,无论是在胃、小肠或整个胃肠道,是不确定的。本发明的发明人发现,本发明的活性成分显示出在小肠上部的位置特异性吸收(见实施例 4)。具体地说,活性成分的吸收在小肠的上部(即,在十二指肠区域、在上空肠区域或者十二指肠与上空肠的结合区域)要高得多,那些部位的 pH 更偏酸性。

[0077] 本发明的描述

[0078] 本领域业已知道,质子泵抑制剂(PPI)(例如兰索拉唑、奥美拉唑等)是与食物摄入相联系地对患者口服给药(例如,在进餐例如早餐时)。事实上,PREVACID[®](兰索拉唑)的标签上声明,PREVACID[®]“应在餐前服用”。作为另一实例,NEXIUM[®](艾美拉唑镁)的标签声明,“NEXIUM[®]应在餐前至少 1 小时服用”。然而,PPI 与进食相联系地服用减小了 PPI 的系统暴露量。本发明人发现了用含有至少一种 PPI 的药物组合物治疗患者的方法,其中该药物组合物可以与食物或膳食摄入或消耗无关地施用给患者。发明人还发现,向需要治疗的患者施用本发明的药物组合物显示了出乎意料和令人惊奇的优点。具体地说,本领域业已知道,PPI(例如 PREVACID[®])与高脂膳食一起服用会使 C_{\max} 和 AUC_{∞} 值分别减小约 50% 至 70%。这是与高脂膳食一起服用后 PPI 的系统暴露量的显著减小。类似地,在高脂膳食 15 分钟内服用 NEXIUM[®] 显示出对其吸收和生物利用度(C_{\max} 和 AUC) 均有不利影响(参见 Sostek MB 等, BrJ Clin Pharmacol. ;64 :386-390(2007))。然而,本发明人发现,本发明的药物组合物与高脂膳食一起服用导致在服用高脂膳食后 PPI 的系统暴露量增加。例如,如本文中所述,本发明人发现,与高脂膳食一起口服 90mg 剂量的右兰索拉唑使 C_{\max} 和 AUC_{∞} 值分别增加约 37%。

[0079] 本发明的方法涉及向需要治疗的患者与摄入或消耗食物或膳食无关地施用药物组合物。在本发明方法中使用的药物组合物包含治疗有效量的至少一种活性剂的至少两种不同类型的固体粒子。该固体粒子优选是一种或多种颗粒。虽然该药物组合物可包含任何数目不同类型的固体粒子,但优选该药物组合物含有至少两种不同类型的固体粒子。构成药物组合物的这种粒子可以含单独一种活性成分,也可以含一种或多种活性成分的混合物。另外,各种不同的粒子可含有不同的活性成分。但是优选至少一种粒子含有右兰索拉唑作为活性成分。更优选药物组合物中包含的每种粒子都含有相同的活性成分,即,右兰索拉唑。如上所述,药物组合物中包含至少两种固体粒子。

[0080] 一方面,第一种固体粒子包括活性剂和肠溶包衣。另一方面,第二种固体粒子包括活性剂和肠溶包衣。在又一方面,该第一固体粒子包含活性剂和第一肠溶包衣,第二固体粒子包含活性剂(它与第一固体粒子中的活性剂可以相同或不同,但优选是相同的活性剂)和第二肠溶包衣。

[0081] 第一固体粒子包括一个核心,其中含有活性剂,并任选地含有一种或多种可药用的稳定剂(例如,但不限于,碳酸镁),一种或多种可药用的聚合物,一种或多种可药用的粘合剂(例如羟丙基纤维素),一种或多种可药用的崩解剂(例如但不限于:羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙,交联的羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol,FMC International Co.,Ltd. 制

造), 聚乙烯吡咯烷酮和低聚代度的羟丙基纤维素或它们的任何组合物), 一种或多种赋形剂, 以及它们的任何组合物。所述的核心可以用本领域已知的常规技术制备。例如但不限于: 直接掺混, 干磨(辊压), 湿磨(高剪切粉碎), 研磨或筛分, 干燥(如果采用湿磨), 挤压/球化, 成球或压实, 以及任选地包衣。或者是, 核心可以用本领域已知的常规技术通过将活性剂喷涂在无活性(或惰性)的载体或球上形成。当将活性剂喷涂在无活性的载体上时, 可以使用粘合剂。可以喷涂活性剂的无活性载体或球是本领域熟知的。具体地说, 可以使用的球的实例包括(但不限于): 蔗糖球, 蔗糖和淀粉球(例如 Freund Industrial Co., Ltd. 制造的 NON-PARIEL-101, NON-PARIEL-105), 或晶态纤维素或晶态纤维素与乳糖的球形成粒产品。当活性剂被喷涂在无活性的载体或球上时, 形成一个活性剂层。

[0082] 固体粒子中还可以包括一个位于核心和肠溶包衣之间的保护层或中间层。保护层的目的是防止活性剂(或活性剂层)与肠溶包衣直接接触。保护层是用本领域已知的常规技术形成在核心上将其包围。例如, 可以用纯水和类似物质将中间层的组分稀释并将混合物以液体形式喷涂含有活性剂的核心。在施用保护层时, 可以任选地使用粘合剂(也称作粘接剂), 例如羟丙基纤维素(或者是, 羟丙基纤维素可以作为粘合剂包含在核心中)。

[0083] 保护层可以由糖类, 例如蔗糖(纯化的白糖(粉碎的(糖粉)和未粉碎的)等)、淀粉糖类, 例如玉米淀粉、乳糖、蜂蜜和糖醇(如 D-甘露醇、赫藓醇等), 与聚合物基料适当混合制成, 聚合物基料的实例包括低取代度的羟丙基纤维素, 羟丙基纤维素, 羟丙基甲基纤维素(例如 TC-5 等), 聚乙烯吡咯烷酮, 聚乙烯醇, 甲基纤维素和羟乙基甲基纤维素, 如 W02004/035020 中所述, 其内容以参考引用的方式并入本文。如果需要, 还可以向保护层中加入一种或多种可药用的赋形剂(例如但不限于, 一种或多种成膜剂(如 Hypromellose 2910)), 一种或多种滑动剂(例如滑石), 一种或多种遮盖剂, 一种或多种着色剂(例如二氧化钛), 一种或多种防粘剂(例如滑石), 一种或多种防静电剂(例如二氧化钛、滑石等), 或其任何组合。保护层的施加量按 1 份重量的含活性剂的固体颗粒计大约为 0.02-1.5 份重量, 优选为约 0.05-1 份重量。

[0084] 如上所述, 第一颗粒还含有第一肠溶包衣。该第一肠溶包衣包围住核心, 并在 pH 约为 5.0-5.5 时从固体粒子中释放出活性剂。最好是, 第一肠溶包衣在 pH 约为 5.5 时释放出活性剂。这种第一肠溶包衣在小肠的近端和远端段在约 5.0-5.5 的 pH 下释放出固体粒子中的活性剂。

[0085] 第一肠溶包衣涂覆并包围住核心(它可以含或不含保护层)。任何在 pH 约 5.0-5.5 时会释放活性剂的肠溶包衣均可用于本发明的药物组合物。第一肠溶包衣的一个实例是甲基丙烯酸共聚物分散体, 例如 EUDRAGIT[®] L 30D-55(Evonik Industries, Germany) 和 EUDRAGIT[®] 100-55。可以用于第一肠溶包衣的物质的其它实例包括(但不限于): 邻苯二甲酸羟丙甲纤维素(HP-50 或 HP-55), 聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯, 乙酸邻苯二甲酸纤维素, 乙酸丁二酸羟丙甲纤维素。

[0086] 另外如上所述, 本发明药物组合物含有至少一种第二固体粒子。第二固体粒子的组分与以上对第一固体粒子所述的组分相同(即, 根据核心、保护层等)。第一固体粒子与第二固体粒子之间的区别是肠溶包衣, 特别是, 第二肠溶包衣。第二肠溶包衣包围住核心并在约 6.2-6.8 的 pH 下释放出固体粒子中的活性剂。优选该第二肠溶包衣在约 6.75 的 pH

下释放出固体粒子中的活性剂。第二肠溶包衣在小肠的更远端段在约 6.2-6.8 的 pH 下释放出固体粒子中的活性剂。

[0087] 第二肠溶包衣涂覆并包围着核心（它可以含或不含保护层）。任何会在约 6.2-6.8 的 pH 下造成活性剂释放的肠溶包衣均可用于本发明药物组合物。第二肠溶聚合物的一个实例是 B 类甲基丙烯酸共聚物和 A 类甲基丙烯酸共聚物的混合物。B 类甲基丙烯酸共聚物与 A 类甲基丙烯酸共聚物之比为 4 : 1 至 1 : 4, 优选 3 : 1。B 类甲基丙烯酸共聚物的一个实例是 EUDRAGIT® S-100, A 类甲基丙烯酸共聚物是 EUDRAGIT® L-100。可以任选地作为第二肠溶包衣使用的另一物质是乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素, 或是取代度不同的各种等级的乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素的混合物, 例如下面表 A 中列出的那些。

[0088] 表 A*

[0089]

等级	在 McIlvaine 缓冲液中的 pH 溶解度
LF**	≥ 5.5
MF**	≥ 6.0
HF**	≥ 6.8
LG	≥ 5.5
MG	≥ 6.0
AS/HG	≥ 6.8

[0090] * 表 A 中列出的聚合物可以从 Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Japan 作为 Shin-Etsu AQOAT 肠溶包衣剂得到。

[0091] **F 是细粉级（平均粒度约 $5\mu\text{m}$ ）。

[0092] 更具体地说, HF 级能被用来实现在 6.8 的 pH 下开始释放。另外, HF 或 HG 级和 MF 或 MG 级可以按照 1 : 3 的比例混合, 以实现活性剂从 pH 约为 6.2 开始释放。活性剂在约 6.5 的 pH 下释放可以用 5 : 3 的 HF : MF 达到。活性剂在约 6.75 的 pH 下释放可以用 15 : 1 的 HF : MF 达到。活性剂在 6.4 的 pH 下释放可以用比例为 1 : 1 的 HF 和 MF 达到。

[0093] 如果需要, 还可以向第一肠溶包衣、第二肠溶包衣或者第一肠溶包衣和第二肠溶包衣中加入一种或多种可药用的赋形剂（例如但不限于：一种或多种遮盖剂（如二氧化钛等）, 一种或多种抗粘连剂（例如滑石）, 一种或多种滑动剂（例如滑石）, 一种或多种抗静电剂（例如, 二氧化钛, 滑石等）, 一种或多种着色剂（例如二氧化钛）, 一种或多种增塑剂（例如聚乙二醇, 柠檬酸三乙酯等）, 或一种或多种表面活性剂（例如聚山梨酯 80）, 或它们的任何组合。在 W02004/035020 中描述了可用的增塑剂和表面活性剂的其它实例, 其内容以参考引用的方式并入本文。

[0094] 在第一和第二固体粒子中使用的第一和第二肠溶包衣的数量占施加包衣前各固体粒子总量的约 10-70% 重量, 优选为约 10-50% 重量, 更优选为约 15-30% 重量。

[0095] 组合物中存在的第一固体粒子占药物组合物重量的约 15-50%，优选约 25%重量。药物组合物中存在的第二固体粒子占药物组合物重量的约 50-85%，优选约 75%重量。因此，药物组合物中含有的第一固体粒子与第二固体粒子的优选比例是 3：1。

[0096] 如上所述，本发明人发现，与高脂膳食一起服用本发明的药物组合物导致在服用这样一种高脂膳食后活性剂的系统暴露量增高。虽然不希望受任何理论的束缚，但是相信系统暴露量的这一增加是第二固体粒子及其与食物的特殊相互作用的结果。

[0097] 本发明的方法特别适合用于治疗胃肠病症，特别是（但不限于）症状性 GERD、消化不良和胃灼热。此外，本发明的方法可以用来治疗患有慢性咳嗽的患者。

[0098] 本领域已知有很多种类的连续释药剂型。例如，受控或延时释放剂型，以及脉冲式释放剂型是已知的。任何类型的连续释药剂型均可用于本发明，包括骨架控释系统、渗透泵和膜控释系统（也称作贮库系统）。这些系统都在下面更详细地说明。关于这些剂型的详细讨论还可以在以下文献中找到：(i) Handbook

[0099] of pharmaceutical controlled release technology, ed. D. L. Wise, Marcel Dekker, Inc.

[0100] New York, New York (2000), 和 (ii) Treatise on controlled drug delivery,

[0101] fundamentals, optimization, and applications, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc.

[0102] New York, New York (1992).

[0103] 骨架控释系统是本领域众所周知的。在骨架控释系统中，药物被均匀地分散在聚合物和任选存在的常规赋形剂中。这种所谓的混合物通常在压力下压制成片剂。药物通过扩散和侵蚀从药片中释放出来。骨架控释系统通常使用可药用的聚合物，例如水溶性的亲水性聚合物，或是水不溶性疏水聚合物（包括蜡）。本领域技术人员利用本领域已知的常规技术容易决定要使用的可药用聚合物的类型。

[0104] 本发明的药物组合物通常还包括可药用的赋形剂。正如本领域技术人员熟知的，药用赋形剂通常是掺入到固体剂型中。通常这样作是为了方便制造过程和改善药物组合物的性能。常用的赋形剂包括（但不限于）稀释剂或填充剂、润滑剂、粘合剂等。

[0105] 例如，可以加入稀释剂或填料，以便将单个剂量增大到适合压制药片的大小。合适的稀释剂包括（但不限于）：粉状糖、磷酸钙、硫酸钙、微晶纤维素、乳糖、甘露醇、高岭土、氯化钠、干淀粉、木糖醇和山梨醇。

[0106] 由于种种原因可以向药物组合物中掺入润滑剂。它们降低压制和挤压期间颗粒与模具壁之间的摩擦。这防止了例如颗粒粘着在药片冲模上，并方便它从药片冲模中脱出。合适的润滑剂的实例包括（但不限于）：滑石，硬脂酸，植物油，硬脂酸钙，硬脂酸锌，硬脂酸镁，固体聚乙二醇，硬脂酰富马酸钠，硅胶，甘油二十二烷酸酯，它们的混合物，以及具有润滑性质的其它物质。

[0107] 滑动剂也可以掺入到药物组合物中，通常是用于改善颗粒的流动特性。合适的滑动剂的实例包括（但不限于）：滑石，二氧化硅和玉米淀粉。

[0108] 本发明的药物组合物中还可以掺入粘合剂。如果剂型的制造采用成粒步骤，通常要使用粘合剂。合适的粘合剂的实例包括聚维酮（例如聚乙烯吡咯烷酮），糖（例如蔗糖），黄原胶，纤维素胶（例如羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、羟基

纤维素、羟丙基纤维素), 麦芽糖糊精、明胶、淀粉、预胶化淀粉, 以及具有粘着性的其它可药用物质。

[0109] 可以掺入本发明药物组合物中的其它赋形剂包括吸收加速剂, 吸收剂, 泡腾剂, 乳化剂, 崩解剂, 湿润剂, 防腐剂, 阻溶剂, 增溶剂, 缓冲剂, 表面活性剂, 悬浮剂, 甜味剂, 润湿剂, 或通常用于药物工业的其它可药用的赋形剂。

[0110] 可以在本发明中使用的“吸收加速剂”包括(但不限于)季铵化合物。可以用本发明中的“吸收剂”的实例包括(但不限于)高岭土和膨润土。可以用在本发明中的“泡腾剂”的实例是例如(但不限于)有机酸和碳酸盐或碳酸氢盐等发泡对。合适的有机酸包括(但不限于)柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、丁二酸和藻酸, 以及酸酐和酸式盐。合适的碳酸盐和碳酸氢盐包括(但不限于): 碳酸钠, 碳酸氢钠, 碳酸钾, 碳酸氢钾, 碳酸镁, 甘氨酸钠碳酸盐, L-赖氨酸碳酸盐和精氨酸碳酸盐。可以在本发明中使用的“乳化剂”的实例包括(但不限于): 乙醇, 异丙醇, 碳酸乙酯, 乙酸乙酯, 苯甲醇, 苯甲酸苄酯, 丙二醇, 1,3-丁二醇, 二甲基甲酰胺, 油类(例如棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油), 甘油, 四氢糠醇, 聚乙二醇, 失水山梨醇的脂肪酸酯, 或这些物质的混合物等。可以在本发明中使用的“崩解剂”的实例包括(但不限于): 轻度交联的聚乙烯吡咯烷酮, 谷物淀粉, 土豆淀粉、玉米淀粉和改性淀粉, 琼脂, 碳酸钙, 碳酸钠, 藻酸, 交联的羧甲基纤维素钠, 交联的聚乙烯吡咯烷酮, 羟乙酸淀粉钠及它们的混合物。可以用于本发明的“湿润剂”的实例包括(但不限于)甘油。可以用于本发明的“防腐剂”的实例包括(但不限于): 山梨酸钾, 羟基苯甲酸甲酯, 羟基苯甲酸丙酯, 苯甲酸及其盐, 对羟基苯甲酸的其它酯(例如对羟基苯甲酸丁酯), 醇类(例如乙醇和苯甲醇), 酚类化合物(例如苯酚)或季铵化合物(例如苯扎氯铵)。可以用于本发明的阻溶剂的实例包括(但不限于)石蜡。可以用于本发明的“增溶剂”的实例包括(但不限于): 共溶剂(例如乙醇或丙二醇), 表面活性剂和聚合物(例如聚山梨酸酯, 聚亚烷基二醇, 泊洛沙姆或聚乙烯吡咯烷酮), 以及油质脂肪酸及其甘油单或双酯, 例如亚油酸或甘油单月桂酸酯。可以用于本发明的合适的“缓冲剂”的实例包括(但不限于): 磷酸盐, 乙酸盐, 柠檬酸盐, 丁二酸盐和组氨酸缓冲剂。术语“表面活性剂”在本发明中以其常规含义使用。任何表面活性剂都是合适的, 不管它是两性型、非离子型、阳离子型或阴离子型。合适的表面活性剂的实例包括(但不限于): 十二烷基硫酸钠, 聚氧乙烯失水山梨醇醚的单油酸酯、单月桂酸酯、单棕榈酸酯、单硬脂酸酯或其它酯, 二辛基磺化琥珀酸钠(DOSS), 卵磷脂, 硬脂醇, 十六十八烷醇, 胆固醇, 聚氧乙烯蓖麻油, 聚氧乙烯脂肪酸甘油酯, 聚氧乙烯失水山梨醇醚脂肪酸酯(例如, 市售商品 **Tween**[®], 比如, **Tween**[®] 20 和 **Tween**[®] 80 (ICI Speciality Chemicals)), 聚乙二醇(例如, Carbowaxs 3350[®] 和 934[®] (Union Carbide)), 帕洛沙姆(例如, Pluronic F68[®] 和 F108[®], 它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物), 聚氧乙烯蓖麻油衍生物, 或它们的混合物。可以用于本发明的“悬浮剂”的实例包括(但不限于): 羧甲基纤维素, 硅酸铝镁, 黄蓍胶, 膨润土, 甲基纤维素和聚乙二醇。可以用于本发明的“甜味剂”的实例包括(但不限于)任何天然的或人造的甜味剂, 例如(但不限于)蔗糖、木糖醇、糖精钠、环己氨磺酸盐、天冬甜素和乙酰舒泛。增香剂的实例是 **Magnasweet**[®], 泡泡糖香精, 水果香精等。可以用于本发明的“润湿剂”包括(但不限

于)十二烷基硫酸铵和十二烷基硫酸钠。

[0111] 药物组合物中使用的赋形剂的数量应该与骨架控释系统中通常使用的相当。赋形剂、填料等的总量通常为药物组合物重量的约 10-80%。

[0112] 药物组合物的骨架控释剂型一般用本领域熟知的标准方法制备。通常,它们的制备方法是,将聚合物、填料、药物和其它赋形剂干混,然后用醇使该混合物成粒,直到实现合适的粒化。粒化是用本领域已知的方法进行的。将湿的颗粒在流化床干燥器中干燥,过筛和研磨至适当尺寸。将润滑剂与干燥的颗粒混合以得到最终的药物组合物。

[0113] 在渗透泵系统中,用至少有一个孔的半透膜包住片剂核心。该半透膜可以透水,但药物不能透过。当该系统与体液接触时,水将透过半透膜进入含有渗透赋形剂和活性药物的片剂核心。药物组合物内的渗透压增高,药物将穿过小孔释放以便实现压力平衡。

[0114] 在更复杂的泵中,片剂核心含有多个内部区室。例如,第一区室可包含药物,而第二区室可包含聚合物,该聚合物在接触液体时溶胀。在摄入后,聚合物以预定的速度溶胀进入含药物的区室,并以该速度将药物从药物组合物中挤出。这种药物组合物常用于希望零级释药方式的情形。

[0115] 渗透泵是本领域熟知的,在文献中已有介绍。美国专利 No. 4, 088, 864、4, 200, 098 和 5, 573, 776 描述了渗透泵及其制造方法,它们全以参考引用的方式并入本文。在美国专利 No. 5, 178, 867 中描述了含化合物(例如奥美拉唑)的渗透泵,其内容以参考引用的方式并入本文。

[0116] 作为一般的指导原则,渗透泵通常用以下方法形成:压制渗透活性药物(或无渗透活性的药物与渗透活性药物或渗透剂的组合)的片剂,然后用可透过外部水基流体,但不能透过药物和/或渗透剂的半透膜包覆该片剂。可以穿过半透膜壁钻出一个或多个释放孔。或者是,穿透膜壁的孔可以通过在膜壁中掺加可浸出的成孔物质原位形成。在操作时,外部的水基液体通过半透膜壁被吸入,并与药物和/或盐接触,形成药物的溶液或悬浮液。该药物溶液或悬浮液随后在新鲜流体经由半透膜被吸入时,穿过该小孔被泵出。

[0117] 如前所述,渗透泵可以含多个不同的区室。第一区室可包含如上所述的药物,第二区室可包含由一层可溶胀的亲水聚合物构成的可扩张的驱动膜,它扩张时使药物占据的体积缩小,从而以受控的速度长时间从该装置中释放出药物。或者是,这些区室可含有不同剂量的药物。

[0118] 供半透膜用的典型物质包括本领域已知的作为渗透和反渗透膜的半透性聚合物,例如酰化纤维素,二酰化纤维素,三酰化纤维素,乙酸纤维素,二乙酸纤维素,三乙酸纤维素,乙酸琼脂,直链淀粉三乙酸酯, β -葡聚糖乙酸酯,乙醛二甲基乙缩酯,乙酸乙基氨基甲酸纤维素,聚酰胺,聚氨酯,磺化聚苯乙烯,乙烯邻苯二甲酸纤维素,乙酸甲基氨基甲酸纤维素,乙酸丁二酸纤维素,乙酸二甲基氨基乙酸纤维素,乙酸氯乙酸纤维素,二棕榈酸纤维素,二辛酸纤维素,二戊酸纤维素,乙酸戊酸纤维素,乙酸丁二酸纤维素,丙酸丁二酸纤维素,甲基纤维素,乙酸对甲苯磺酸纤维素,乙酸丁酸纤维素,如美国专利 No. 3, 173, 876、3, 276, 586、3, 541, 005、3, 541, 006 和 3, 546, 142 中公开的由聚阴离子和聚阳离子共沉淀形成的交联的选择性半透性聚合物,如 Loeb 和 Sourirajan 在美国专利 3, 133, 132 中公开的半透性聚合物,轻度交联的聚苯乙烯衍生物,交联的聚(苯乙烯磺酸钠),聚(乙烯基苄基氯化三甲铵);美国专利 No. 4, 160, 020 中公开的取代度最高达 1、乙酰基含量最高达 50% 的

乙酸纤维素,取代度为 1 到 2、乙酰基含量为 21-35%的二乙酸纤维素,取代度为 2 到 3、乙酰基含量为 35-44.8%的三乙酸纤维素。

[0119] 当药物本身没有足够的渗透活性时,可以在泵中加入渗透剂,它们是在进入泵中的流体中溶解的渗透有效的化合物,在贴靠外部流体的半透壁中显示出渗透压梯度。可用于此用途的渗透有效的渗透剂包括硫酸镁、硫酸钙、氯化镁、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、硫酸钠、D-甘露醇、尿素、山梨醇、肌醇、棉子糖、蔗糖、葡萄糖、亲水性聚合物(如纤维素聚合物),它们的混合物等。渗透剂通常过量存在,并且可以是任何物理形式,例如粒子、粉末、颗粒等。适合本发明的渗透剂的用大气压表示的渗透压应大于零,通常最高至约 500atm 或更高。

[0120] 可扩张的驱动膜通常是可溶胀的亲水性聚合物,它与水和含水生物流体作用,溶胀或扩张至平衡态。该聚合物显示出在水中溶胀的能力,并将相当大部分的吸入水保留在聚合物结构中。聚合物溶胀或膨胀到很高的程度,通常体积增大 2 至 50 倍。它可以是交联的或不交联的。这种可溶胀的亲水聚合物可以是轻度交联的,例如由共价离子键或氢键形成的交联。聚合物可以是植物、动物或合成来源。可以用于本发明的亲水性聚合物包括:分子量 30,000-5,000,000 的聚(甲基丙烯酸羟烷基酯),κ-角叉菜胶,分子量 10,000-360,000 的聚乙烯吡咯烷酮,阴离子和阳离子水凝胶,聚电解质络合物,具有低乙酸酯残基和 200-30,000 聚合度的与乙二醛、甲醛或戊二醛交联的聚(乙烯醇),甲基纤维素的混合物,交联的琼脂和羧甲基纤维素;由马来酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯、丁烯或异丁烯的共聚物细分的分散体产生的水不溶和水溶胀性共聚物,该共聚物用每摩尔马来酸酐 0.001 至约 0.5 摩尔饱和的交联剂交联;N-乙烯基内酰胺的水溶胀性聚合物等。

[0121] 这里使用的“小孔”一词是指适合从渗透系统中释放出药物的手段和方法。这一表达包括已经在半透膜上用机械方法钻穿的一个或多个孔眼或小洞。另一种作法是,它可以通过在半透膜中掺入可溶蚀的成分(例如明胶塞)来形成。如果半透膜对于药物的通过是充分可透的,则膜中的孔可能足以释放出数量充分满足血浆阈值的活性成分。在这种情形,术语“通道”指的是膜壁内的孔,即使没有另外钻开穿透膜壁的孔眼或其它小洞。在美国专利 No. 3,845,770 和 3,916,899 中公开了对于渗透通道和通道的最大及最小尺寸的详细描述,其内容以参考引用的方式并入本文。

[0122] 渗透泵可以用标准方法制造。例如,在一项实施方案中,将可能装入区室内与通道相邻的区域的药物和其它成分压制成固体,其尺寸与药物在区室内该区域占据的内部尺寸相当;或者用常规方法,例如球磨、压延、搅拌或辊磨,将药物和其它成分与溶剂混合成固体或半固体形式,然后压制成预先选定的形状。接着,一层亲水性聚合物以类似方式被放置成与该药物层接触,这两层被一个半透性的壁包围。药物制剂和亲水聚合物的成层可以用常规的双层压制技术完成。壁的涂敷可以通过将压制的成型物模压、喷涂或者浸涂成壁材料进行。另一种目前优选的用来涂敷膜壁的技术是空气悬浮技术。这一方法包括将压制的药物和干的亲水聚合物在空气和成壁组合物的气流中悬浮和翻滚,直到在药剂-亲水聚合物复合体上涂覆上所述的壁。空气悬浮技术在美国专利 No. 2,799,241 和 J. Am. Pharm. Assoc., 48:451-459(1979) 中有介绍。其它的标准制造方法参见 Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pp. 62-70(1969);和 Pharmaceutical Sciences, Remington 著,第 14 版,pp. 1626-1678(1970),Mack Publishing Company(Easton, PA) 出版。

[0123] 贮库系统也是本领域熟知的。此技术通常还称作微胶囊化,珠粒技术或包衣片剂。药物的颗粒被可药用的聚合物包封。该聚合物及其相对数量提供了对药物从贮库向胃肠道扩散的预定的阻力。因此药物逐渐地从珠粒中扩散到胃肠道内,实现了所期望的化合物的持续释放。

[0124] 这些药物组合物的剂型是本领域熟知的。美国专利 No. 5, 286, 497 和 5, 737, 320 描述了这些剂型及其制备方法,二者均以参考引用的方式并入本文。美国专利 No. 5, 354, 556、4, 952, 402 和 4, 940, 588 专门讨论了利用此种技术制造持续释放的药物组合物,它们全以参考引用的方式被并入本文。但是,作为进一步的指导原则,用药物核心形成一个丸粒,可以任选地与常规的赋形剂组合。然后用一种或多种可药用的聚合物包覆该核心。通常,包覆聚合物是占主要比例的可药用的水不溶性聚合物与占次要比例的可药用的水溶性聚合物的混合物。

[0125] 中央的核心可以用本领域已知的多种技术制备。通常用常规的粘合剂将药物与惰性载体结合。惰性载体一般是淀粉或糖球。在药物与惰性载体结合之前,通常将其与常规赋形剂混合以方便它的加工和改善药物组合物的最终剂型的性质。这些赋形剂与以上对骨架释放系统所述的相同。这些赋形剂的数量可以有很大变化,但将按常规数量使用。然后利用粘合剂将粉状药物掺混物粘着在固体载体上制备中央核心。这可以用本领域制造药物珠粒的已知方法完成。合适的方法包括使用常规的包衣锅、自动包衣机或旋转成粒机。在 Pharmaceutical Pelletization Technology, I. GhebreSellassie, Marcel Dekker, Inc., New York, New York (1989) 中详细描述了这些核心的制备。

[0126] 贮库系统的第二主要组分是聚合物包衣。如上所述,聚合物包衣是使珠粒具有其释药特性的原因。这种聚合物包衣可以用本领域已知的方法和技术涂覆在中央核心上。合适的包衣装置的实例包括流化床包衣机和包衣锅。以下文献中更详细地描述了包覆技术:
i)

[0127] Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical pharmaceutical compositions, ed. J. W.

[0128] McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, New York (1997); 和 ii) Pharmaceutical

[0129] compositions. Tablets Vol3. ed. H. A. Lieberman, L. Lachman 和 J. B. Schwartz,

[0130] Marcel Dekker, Inc. New York, New York pp. 77-287, (1990).

[0131] 合适的聚合物的实例包括:乙基纤维素,乙酸纤维素,丙酸纤维素(低、中或高分子量)、乙酸丙酸纤维素,乙酸丁酸纤维素,乙酸邻苯二甲酸纤维素,三乙酸纤维素,聚(甲基丙烯酸甲酯),聚(甲基丙烯酸乙酯),聚(甲基丙烯酸丁酯),聚(甲基丙烯酸异丁酯),聚(甲基丙烯酸己酯),聚(甲基丙烯酸异癸酯),聚(甲基丙烯酸十二烷基酯),聚(甲基丙烯酸苯酯),聚(丙烯酸甲酯),聚(丙烯酸异丙酯),聚(丙烯酸异丁酯),聚(丙烯酸十八烷基酯),聚乙烯,低密度聚乙烯,高密度聚乙烯,聚丙烯,聚氧乙烯,聚(邻苯二甲酸乙二醇酯),聚(乙基异丁基醚),聚(乙酸乙烯酯),聚氯乙烯或聚氨酯,或它们的混合物。

[0132] 一旦制得了珠粒,可以像本领域已知的那样将其填充到胶囊中。或者是,可以用本领域的常规技术将其压制成片。

[0133] 脉冲式释放系统是另一大类改良的药物组合物释放剂型,也是本领域所熟知的。

脉冲式释放系统一般涉及由预定的一段时间或释放部位分开的第一药物释放和第二药物释放。脉冲式释放系统还可以包括立即释放和延长释放的结合。多重制剂的构造适合药物组合物的脉冲式释放剂型。

[0134] 例如,渗透泵也适合用于脉冲式药物释放,这在美国专利 No. 5,017,381 和 5,011,692 中有介绍,二份专利均以参考引用的方式并入本文。一般来说,先形成含有药物的渗透泵,然后用一层药物包覆,以提供药物的两份释放,一个来自包衣层,另一个来自渗透泵。

[0135] 粒子或颗粒系统也被提议用来提供药物的脉冲式释放。用于药物脉冲式释放的系统通常使用不同的含药物粒子群体以实现脉冲式释放。不同的群体使用不同的包衣聚合物(如上所述),以便在不同的时间或位点释放药物。例如,通常为此使用具有不同溶解 pH 的聚合物。因此,一个颗粒群体可以用在 pH6 开始溶解的聚合物包衣,另一个颗粒群体可以用在 pH6.5 开始溶解的聚合物包衣,以实现脉冲式释放。用这种方式,第一个颗粒群体会在小肠中释放药物,而第二个颗粒群体会在更下游并因此在更晚些时候释放药物。

[0136] 本发明的药物组合物可以以片剂、丸剂或可以松散地装入胶囊中的颗粒剂的形式口服给药。片剂可以用本领域已知的技术制备,并含有治疗有效量的活性成分,以及用这种技术形成片剂所需要的赋形剂。

[0137] 考虑以上的说明,本领域技术人员能容易地配制含有本文所述的至少两种固体粒子的药物组合物。

[0138] 正如这里简要讨论的,本发明的药物组合物能用来治疗患有胃肠病症和需要治疗的患者。这样的患者能通过服用含有治疗有效量的第一和第二固体粒子的本发明药物组合物来治疗。另外,本发明的药物组合物还可用于治疗患有慢性咳嗽和需要治疗的患者。这样的患者可以通过服用含有治疗有效量的第一和第二固体粒子的本发明药物组合物来治疗。

[0139] 作为实例而不是限制,现在给出本发明的实施例。

[0140] 实施例 1:右兰索拉唑胶囊剂

[0141] 右兰索拉唑胶囊(TAK-390MR 胶囊)被设计成提供持久的 TAK-390 血液浓度。这是通过将两类肠溶包衣颗粒并入一个胶囊中实现的。一类颗粒在小肠的近侧区当 pH 接近约 5.0-5.5 时释放药物。第二类颗粒在小肠的较远侧当 pH 接近约 6.2-6.8 时释放药物。两类颗粒的组分相同,只是肠溶包衣层不同。

[0142] pH5.0-5.5 释放颗粒(颗粒-LL)

[0143] 在约 pH5.0-5.5 释放的颗粒用甲基丙烯酸共聚物分散体包衣。

[0144] pH6.2-6.8 释放颗粒(颗粒-H)

[0145] 在约 pH6.2-6.8 释放的颗粒用 A 类甲基丙烯酸共聚物(pH6 释放)和 B 类共聚物(pH7 释放)的混合物包衣。

[0146] 下面的表 1 说明了在 TAK-390MR 胶囊剂中使用的聚合物的类型和各种类型颗粒的比例。

[0147] 表 1

[0148]

颗粒类型	LL	H
释放的 pH 值 (约值)	5.0-5.5	6.2-6.8
聚合物类型	甲基丙烯酸共聚物分散体	A 类甲基丙烯酸共聚物和 B 类甲基丙烯酸共聚物的混合物
TAK-390 剂量的比例	15%-50%重量	50-85%重量

[0149] 胶囊和说明

[0150] 将颗粒装入 HPMC (羟丙基甲基纤维素) 胶囊。

[0151] 赋形剂

[0152] 除 HPMC 胶囊以外,所有的赋形剂都是药典物质。TAK-390MR 中没有一种成分是人类或运动来源。

[0153] 组合物

[0154] 下面的表 2 和表 3 中描述了 30mg、60mg 和 90mg 胶囊的组合物。表 2 列出颗粒剂-LL 组合物的数值范围。表 3 列出颗粒剂 H 组合物的数值范围。

[0155] 表 2

[0156]

颗粒剂-LL的组分	每只胶囊的量 (mg)		
	30 mg	60 mg	90 mg
核心颗粒			
TAK-390	6.5-8.5	14-16	21.5 23.5
糖球 (500 μ m 至 710 μ m)	12.8-14.9	9-11	14-16
稳定剂	4.5-6.5	3-5	4-6
稀释剂	5.0-30.0	5.0-30.0	5.0-30.0
崩解剂	3.14-5.15	2-4	3.5-5.5
粘合剂	0.06-0.26	0.02-0.22	0.08-0.28
溶剂 ^{*3}	适量	适量	适量
保护层			
成膜剂	1.0-5.0	1.0-5.0	1.0-5.0
防粘连剂	0.4-3.0	0.4-3.0	0.4-3.0
着色剂	0.5-3.5	0.5-3.5	0.5-3.5
溶剂 ^{*3}	适量	适量	适量
肠溶层-L			
着色剂	0.5-2.0	0.5-2.0	0.5-2.5
防粘连剂	1.9-4.0	0.9-3.0	1.9 5.0
甲基丙烯酸 共聚物分散体 ^{*1}	6.0-12.0 ^{*2}	6.0 - 12.0 ^{*2}	6.0-12.0 ^{*2}
增塑剂	0.5-2.5	0.5-2.5	0.5-2.5
表面活性剂	0.1-1.0	0.1-1.0	0.1-1.0
溶剂 ^{*3}	适量	适量	适量
润滑			
防静电剂	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1
滑动剂	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1

[0157] *1:漆料悬浮液(悬浮液中的干漆料数量为约 30%)

[0158] *2:数量为干漆料物质

[0159] *3:在制造期间蒸发

[0160] 表 3

[0161]

颗粒剂-H的组分	每只胶囊的量 (mg)		
	30 mg	60 mg	90 mg
核心颗粒			
TAK-390	21.5-23.5	43-46	66.5-68.5
糖球			
(500 μm 至 710 μm)	14-16	29-31	44-46
稳定剂	5-7	11-13	17-19
稀释剂	10.0-50.0	10.0-50.0	10.0-50.0
崩解剂	3.5-6.0	8-10	12.5-15.0
粘合剂	0.10-0.50	0.10-.75	0.1-1.0
溶剂 *	适量	适量	适量
保护层			
成膜剂	2.0-15.0	2.0-15.0	2.0-15.0
防粘连剂	1.0-6.0	1.0-6.0	1.0-6.0
着色剂	1.3-3.2	3.72-5.2	6.0-8.1
溶剂 *	适量	适量	适量
肠溶层-H			
防粘连剂	9.63-12.0	20.26-22.3	30.89-33.0
B类甲基丙烯酸 酸共聚物	4.0-16.0	8.0-33.0	14.0-50.0
A类甲基丙烯酸 酸共聚物	4.0-16.0	8.0-33.0	14.0-50.0
增塑剂	1.12-3.0	3.24-5.0	5.36-7.5
无水乙醇*	适量	适量	适量
纯化水*	适量	适量	适量
润滑			
滑动剂	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1
防静电剂	0.01-0.1	0.01-0.1	0.01-0.1

[0162] *:制造期间蒸发

[0163] 下面说明制造颗粒剂-LL和H和装入胶囊的方法。

[0164] 制造右兰索拉唑颗粒剂-LL和H的方法

[0165] 右兰索拉唑颗粒剂-LL

[0166] 1. 利用搅拌将粘合剂溶在溶剂中,制备粘合剂溶液。

[0167] 2. 通过混合,制备由右兰索拉唑、稳定剂、稀释剂和崩解剂构成的成层粉末。

[0168] 3. 将糖球装入一只开口的旋转成粒机中翻滚。

[0169] 4. 用成层粉末在喷涂粘合剂溶液的同时在糖球上成层。

[0170] 5. 将干燥的颗粒过筛。

[0171] 6. 用分散机将着色剂分散在溶剂中。

[0172] 7. 将成膜剂于搅拌下溶在溶剂中。

[0173] 8. 将着色剂的悬浮液、防粘连剂和溶剂与成膜剂溶液用搅拌器混合,制备中间包衣溶液。

[0174] 9. 用中间包衣溶液在流化床包衣机中将右兰索拉唑颗粒包衣。

[0175] 10. 用分散机将着色剂分散在溶剂中。

[0176] 11. 将增塑剂和表面活性剂于搅拌下溶在溶剂中。

[0177] 12. 将着色剂的悬浮液、防粘连剂、甲基丙烯酸共聚物分散体和溶剂与增塑剂和表面活性剂的溶液用搅拌器混合,制备供颗粒剂-LL 用的肠溶包衣溶液。

[0178] 13. 用颗粒剂-LL 的肠溶包衣溶液在流化床包衣机中将右兰索拉唑颗粒包衣。

[0179] 14. 将包衣的颗粒过筛。

[0180] 15. 将右兰索拉唑颗粒剂-LL 与防静电剂和滑动剂在扩散式混合器中混合。

[0181] 右兰索拉唑颗粒剂-H

[0182] 1. 将粘合剂在搅动下溶于溶剂,制备粘合剂溶液。

[0183] 2. 通过混合,制备由右兰索拉唑、稳定剂、稀释剂和崩解剂构成的成层粉末。

[0184] 3. 将糖球装入开口的旋转成粒机中翻滚。

[0185] 4. 用成层粉末在喷涂粘合剂溶液的同时在糖球上成层。

[0186] 5. 将颗粒过筛。

[0187] 6. 用分散机将着色剂分散在溶剂中。

[0188] 7. 将成膜剂于搅拌下溶在溶剂中。

[0189] 8. 将着色剂的悬浮液、防粘连剂和溶剂与成膜剂溶液用搅拌器混合,制备中间包衣溶液。

[0190] 9. 用中间包衣溶液在流化床包衣机中将右兰索拉唑颗粒包衣。

[0191] 10. 将过筛的颗粒于真空干燥机中干燥。

[0192] 11. 将B类甲基丙烯酸共聚物、A类甲基丙烯酸共聚物和增塑剂在搅拌下溶在无水乙醇和纯水的混合物中。

[0193] 12. 将防粘连剂和B类甲基丙烯酸共聚物、A类甲基丙烯酸共聚物、增塑剂、无水乙醇和纯化水的溶液用搅拌器混合,制备供颗粒剂-H 用的肠溶包衣溶液。

[0194] 13. 用颗粒剂-H 的肠溶包衣溶液在流化床包衣机中将颗粒包衣。

[0195] 14. 将包衣的颗粒过筛。

[0196] 15. 将右兰索拉唑颗粒剂-H 与防静电剂和滑动剂在扩散混合器中混合。

[0197] 右兰索拉唑胶囊

[0198] 将右兰索拉唑颗粒剂-LL 和右兰索拉唑颗粒剂-H 用封装机装入胶囊。

[0199] 实施例2:食物和进食时间对 TAK-390MR 的药动学和药效学的影响:用药灵活性的证明

[0200] 引言

[0201] 质子泵抑制剂 (PPI) 只与主动分泌的质子泵结合;因此,用药指南通常推荐在餐前 30-60 分钟服用 PPI,以便在壁细胞活性出现最大刺激时有药物可供利用。然而,在高脂早餐的 15 分钟内施用艾美拉唑显示出对其吸收和生物利用度 (C_{\max} 和 AUC) 有不利影响(参见 Sostek MB 等, Br J Clin Pharmacol. ;64 :386-390(2007))。54% 的患有控制不良的 GERD 的患者以与用餐非最佳关系的方式服用 PPI。因此,能够与进食无关地服用的 PPI 会

提供用药灵活性,并且会对顺应性有正面作用。

[0202] 研究目的

[0203] 本研究的目的是评价食物对于一次口服 90mg TAK-390MR(按实施例 1 中所述制备)后 TAK-390 的药动学(PK)和药效学(PD)的影响。

[0204] 方法

[0205] 研究设计

[0206] 此研究是以单中心方式进行的一期开放式随机单剂量四交叉研究。健康的成年对象在第一阶段第一天被随机分至 4 个序列组之一,这些组决定了患者接受 4 种不同的用药方案的次序(见下面表 4)。在 4 个交叉期的每一个期间,治疗对象都在第一天接受单剂量的安慰剂,在第 3 天接受单剂量的 TAK-390MR90mg,时间是禁食一夜后的约上午 8:00。在一个周期的最后服药和下一周期的首次服药之间有至少 5 天的最小清除期。

[0207] 入选标准

[0208] 年龄 18-55 岁的健康男性和女性,在筛选时幽门螺杆菌(H. pylori) 试验阴性者,适合参加此项研究。

[0209] 药动学评价和统计分析

[0210] 通过在用药前和每个周期第 3 天用药后 24 小时期间取血样来测定 TAK-390MR 的药动学型式。用标准的无房室法估算 TAK-390 的药动学参数,包括: t_{lag} = 服药和首次观察到定量低限之上的浓度之间的时间延迟; t_{max} = 达到观察到的最高血浆浓度所需时间; C_{max} = 观察到的最高血浆浓度; AUC = 血浆浓度-时间曲线下的面积,从时间 0 到最后可定量的浓度(AUC_t),和从时间 0 到无限(AUC_{∞})。

[0211] 相对于禁食方案(A),食物影响的统计评价(进食方案 B、C 或 D)是通过点值估计和对 TAK-390 的 C_{max} , AUC_t 及 AUC_{∞} 的比值的 90% CI 完成的。如果对于 2 个方案的比值,90% CI 是在 0.80-1.25 的生物等效性范围之内,则断定食物没有影响。

[0212] 药效学评价和统计分析

[0213] 对于每种方案,在每个周期的第 1 和第 3 天,使用 Medtronic Digitrapper™ pH 计(Medtronic Inc. Menneapolis, MN)24 小时连续监测胃内 pH,测定药理响应。

[0214] 利用在 15 分钟时间间隔中 pH 测量值的中值,计算两个 PD 参数:平均胃内 pH,和服药后 24 小时内 pH > 4 的时间%。第 1 天的值被作为每个方案的基线。

[0215] 对每个方案,利用描述统计学总结在基线处(第 1 天)和第 3 天的 PD 参数及与基线的偏离。

[0216] 从基线到第 3 天的 PD 参数的变化的 ANOVA 模型被用来分析在不同的禁食/进食条件下 TAK-390 的 PK 变化对 PD 的影响。该试验的统计显著性水平为 0.05。

[0217] 安全性评价

[0218] 通过不良事件(AE)报告,伴随药物治疗,12 导联心电图,身体检查,生命体征评价和实验室鉴定,监测安全性。

[0219] 结果

[0220] 人口统计学

[0221] 在 PK 和 PD 分析中包括 48 名试验对象中被随机分成 4 个序列组并完成至少 2 个用药方案的 46 名。所有这 48 名试验对象均被纳入安全性分析。他们主要是(60%)男性,

年龄范围从 19-53 岁（平均 \pm SD = 32 ± 11 年）。77% 是白人，23% 是黑人。他们的平均 \pm SD 高度为 172 ± 10 cm，平均 \pm SD 体重为 76 ± 12 kg。

[0222] 药动学

[0223] 当在进食状态服用 TAK-390MR（方案 B）时，与在空腹状态下服用 TAK-390MR（方案 A）相比，TAK-390 和 t_{lag} 平均延迟约 1 小时， t_{max} 平均延迟约 2 小时（见下面表 5）。当在高脂早餐前 5 分钟（方案 C）或 30 分钟（方案 D）服用 TAK-390MR 时，平均 TAK-390 t_{lag} 和 t_{max} 值与在空腹状态下服用 TAK-390MR（方案 A）得到的相近。当在进食状态下（方案 B）或进餐前 5 分钟（方案 C）服用 TAK-390MR 时，与在空腹状态下服药（方案 A）相比，平均 TAK-390 C_{max} 和 AUC_t 值增加 17-31%，但当进餐前 30 分钟服药时（方案 D）则是生物等效的（见以下表 6）。各方案的平均血浆 TAK-390 浓度 - 时间图示于图 1。

[0224] 药效学

[0225] 总之，胃内 pH 结果表明，不同的空腹 / 进食条件下 TAK-390PK 的变化对于 TAK-390MR 的 PD 没有相应的影响（见表 7 和图 2）。对于胃内平均 pH 值，在用药后 24 小时之内，就与基线的偏离而言（第 3 天减第 1 天），在进食方案与空腹方案的任何成对比较中，均无统计显著性差别。在成对比较中出现的仅有的统计显著性差别是进食（方案 B）和空腹（方案 A）时的胃内 pH > 4 的时间%，两个方案的差别是 8%。

[0226] 安全性

[0227] 当 TAK-390MR 在空腹或各种进食条件下服用时，在所研究的任何安全性参数中均未观察到始终如一的临床重要性变化。19 名患者（40%）经历至少一次治疗中出现的不良事件（AE），在经历至少一次 AE 的试验对象的数目方面，各方案之间差别很小。没有死亡或严重的 AE 发生，但一名试验对象在方案 C 的第 1 周期之后的清除期由于 AE（肝酶增高）而过早地中断了试验。

[0228] 结论

[0229] 与空腹状态相比，在各种进食条件下服用 TAK-390MR 后 TAK-390 暴露量有明显的但是不太大的增加（ C_{max} 增加 12-31%，AUC_s 增加 9-12%）。在不同的空腹 / 进食条件下服药后 TAK-390PK 的变化未对胃内 pH 造成相应的差别。该 pH 结果指示，可以与食物或进食时间无关地服用 TAK-390MR。服用时可以不考虑进食情况的 PPI 提供了服药灵活性，对于顺应性会有正面作用。

[0230] 表 4. 治疗序列和用药方案

[0231]

方案	90 mg TAK-390MR 或安慰剂的用药时间
A	空腹条件下服药
B	进食状态：开始高脂早餐后 30 分钟用药
C	高脂早餐前 5 分钟用药
D	高脂早餐前 30 分钟用药

[0232] 表 5. 食物和进食时间对口服单剂量 TAK-390MR 后 PK 参数估值的影响

[0233]

方案	测定值	t_{lag} h	t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_t ng·h/mL	AUC_{∞} ng·h/mL
A	N	46	46	46	46	37
	平均	0.87	5.38	1486	6996	7058
	CV%	70	36	54	53	53
B	n	46	46	46	46	37
	平均	1.91	7.63	1825	7999	8157
	CV%	45	24	36	48	49
C	n	46	46	46	46	37
	平均	0.49	5.94	1653	7975	8198
	CV%	136	41	43	47	48
D	n	46	46	46	46	37
	平均	0.53	4.73	1597	7448	7970
	CV%	92	60	48	52	50

[0234] 表 6. 在各种进食条件下与空腹条件下口服单剂量 TAK-390MR 后 TAK-390 的生物利用度的比较

[0235]

PK 参数	点值估计	90% CI
方案B对方案A (参比)		
C_{max}	1.3065	1.1735-1.4547
AUC_t	1.1901	1.1249-1.2591
AUC_{∞}	1.2050	1.1449-1.2683
方案C对方案A (参比)		
C_{max}	1.1684	1.0494-1.3009
AUC_t	1.1910	1.1257-1.2600
AUC_{∞}	1.2096	1.1484-1.2740
方案D对方案A (参比)		
C_{max}	1.1165	1.0026-1.2432
AUC_t	1.0903	1.0305-1.1535
AUC_{∞}	1.1483	1.0887-1.2112

[0236] 表 7. 第 1 天 (安慰剂) 和第 3 天 (TAK-390MR) 服药后总计 24 小时期间的平均胃内 pH 和胃内 pH > 4 的时间%, 以及与基线的偏离 (第 3 天减第 1 天)

[0237]

方案	各用药方案的结果				成对比较的P值 ^a		
	A	B	C	D	B对A ^b	C对A ^b	D对A ^b
平均胃内pH							
第1天 (安慰剂)	2.28	2.27	2.19	2.41	0.97	0.57	0.38
第3天 (TAK-390MR)	4.46	4.25	4.43	4.53	0.09	0.71	0.60
与基线的偏离 (第3天减第1天) S	2.18	1.97	2.24	2.13	0.25	0.81	0.70
胃内pH>4的时间%							
第1天 (安慰剂)	17	18	16	19	0.90	0.55	0.55
第3天 (TAK-390MR)	64	57	62	66	<0.01**	0.22	0.54
与基线的偏离 (第3天减第1天) S	47	39	46	47	0.02*	0.64	0.99

[0238] \$ 调节早餐与用药的相对时间对 pH 的影响。

[0239] a. p 值得自 ANOVA, 反映了方案、序列、周期和序列内试验对象的影响。

[0240] b. 方案 A 被规定为参比方案。

[0241] 本领域技术人员容易理解, 本发明很适合实现所述的目的和获得所述的和内在的结果与好处。本文中描述的分子复合物和方法、步骤、治疗方法, 分子, 具体化合物是目前代表性的优选实施方案, 是示例性的而不是对本发明范围的限制。对于本领域技术人员显而易见的是, 对于这里公开的本发明, 在不偏离本发明的范围和精神的情况下可以作出各种变换和修改。

[0242] 在本说明书中提到的所有专利和出版物都代表了本发明所属领域的技术人员的水平。所有专利和出版物均以参考引用的方式并入本文中, 该引用的程度如同已特定地及个别地将各个出版物以参考引用的方式并入一样。

[0243] 这里示例描述的本发明可以合适地不存在本文中未具体公开的任何元件或者限制的情况下实施。例如, 在本文中的所有情形, 任何术语“含有”、“基本上包括”和“包括”可以用任何其它两个术语替换。已经使用的术语和表达是作为描述性术语而不是限制, 并且在使用这些术语和表达时无意排除所表示和描述的特征的任何等价物或其一部分, 而是认可在所主张的发明的范围内可以有各式各样的修改。因此, 应当理解, 虽然已通过优选的实施方案和任选的特点具体公开了本发明, 但本领域技术人员可以对本文公开的构想进行修改和变化, 这些修改和变化被认为是在如所附权利要求所定义的本发明的范围之内。

[0244] 此外, 在本发明的特点或方面是依据马库什 (Markush) 组描述时, 本领域技术人员会认识到, 本发明因此也依据该马库什组的任何个别成员或成员小组来描述。例如, 如果 X 被描述成选自溴、氯和碘, 则对于 X 是溴的要求和对于 X 是溴和氯的要求是被充分描述了。

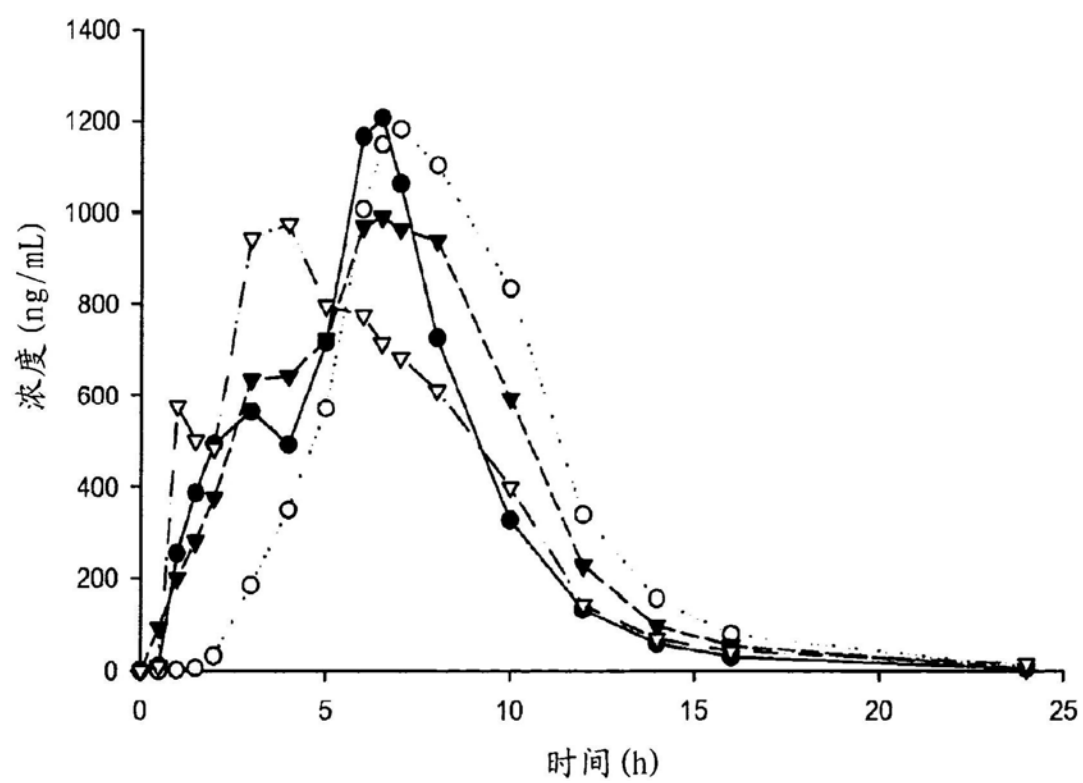


图 1

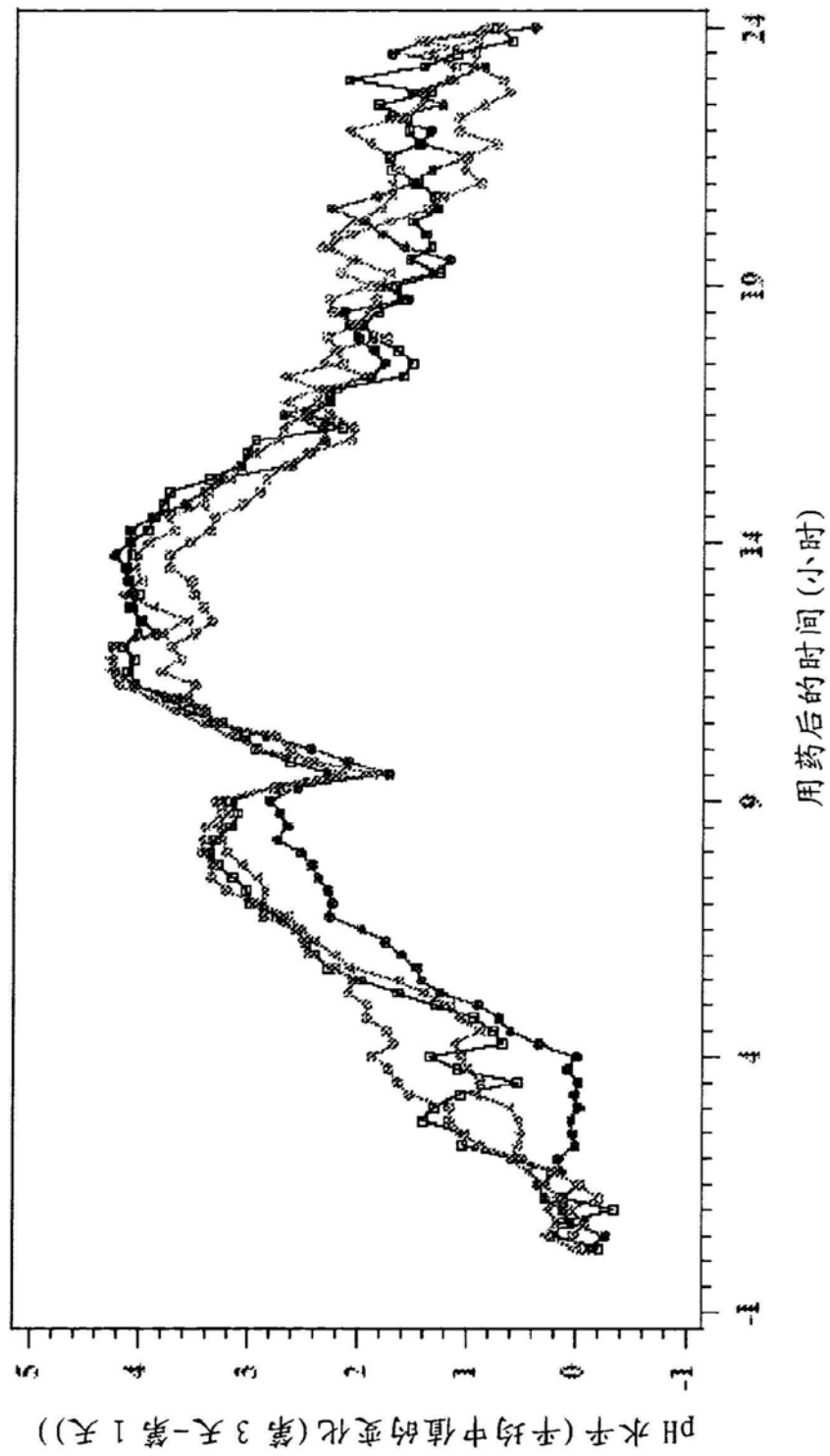


图 2

Abstract

The present invention relates to the use of a pharmaceutical composition in the manufacture of a medicament for treating a gastrointestinal disorder in a patient in need of treatment thereof, wherein said pharmaceutical composition comprises a therapeutically effective amount of: (a) a first solid particle, wherein said first solid particle comprises dexlansoprazole and a first enteric coating, wherein the first enteric coating releases the dexlansoprazole from the solid particle at a pH of about 5.0 to about 5.5; and (b) a second solid particle, wherein said second solid particle comprises dexlansoprazole and a second enteric coating, wherein the second enteric coating releases the dexlansoprazole from the solid particle at a pH of about 6.2 to about 6.8. Said pharmaceutical composition can be administered to the patient independent of the intake of food.

