

(19)中华人民共和国国家知识产权局



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103442698 B

(45)授权公告日 2016.10.05

(21)申请号 201180067177.8

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(22)申请日 2011.12.15

有限公司 11262

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 高瑜 杨淑媛

申请公布号 CN 103442698 A

(51)Int.Cl.

(43)申请公布日 2013.12.11

A61K 9/22(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/4035(2006.01)

61/424,003 2010.12.16 US

A61K 9/20(2006.01)

A61K 9/00(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(56)对比文件

2013.08.09

WO 9939698 A1,1999.08.12,

(86)PCT国际申请的申请数据

CN 101904818 A,2010.12.08,

PCT/US2011/065151 2011.12.15

US 4814176 ,1989.03.21,

(87)PCT国际申请的公布数据

WO 9939698 A1,1999.08.12,

W02012/083017 EN 2012.06.21

WO 2007079182 A1,2007.07.12,

(73)专利权人 细胞基因公司

CN 101011393 A,2007.08.08,

地址 美国新泽西州

审查员 齐洁

(72)发明人 陈明璋 许浩华 沈小乐

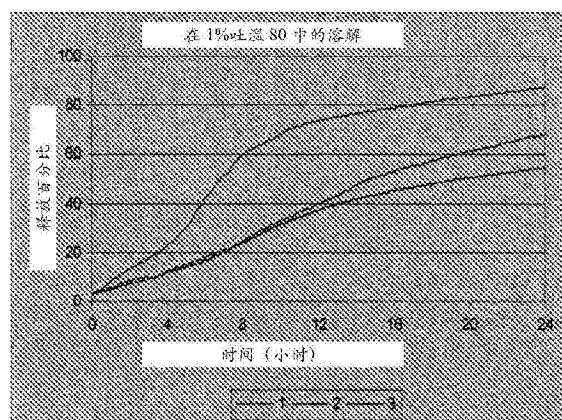
权利要求书3页 说明书32页 附图13页

(54)发明名称

难溶性药物的控释口服剂量形式及其用途

(57)摘要

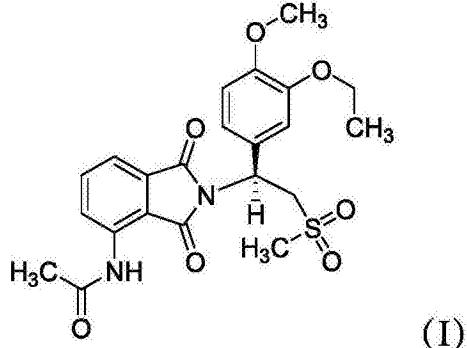
本文提供了难溶性药物的控释口服剂量形式、制备该剂量形式的方法、和利用它们治疗多种疾病和/或病症的方法。



1. 一种控释口服剂量形式,包含:

- (i) 难溶性药物;
- (ii) 溶胀赋形剂;
- (iii) 在酸性pH中的阳离子聚合物;和
- (iv) 在酸性pH中的阴离子聚合物;

其中,所述难溶性药物是式(I)的化合物:



其中,所述溶胀赋形剂包含羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、聚环氧乙烷,羧甲基纤维素钠,交联羧甲基纤维素钠或它们的组合;

其中,所述在酸性pH中的阳离子聚合物包含壳聚糖、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、聚(甲基丙烯酸丁酯-共-2-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(1:2:1),或它们的组合;以及

其中,所述在酸性pH中的阴离子聚合物包含海藻酸盐、角叉菜胶、羧甲基纤维素的盐,或它们的组合。

2. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式,还包含吸水剂。

3. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式,还包含崩解剂。

4. 根据权利要求3所述的控释口服剂量形式,其中,所述崩解剂为乳糖、微晶纤维素、羧甲淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的控释口服剂量形式,其中,所述溶胀赋形剂是羟乙基纤维素、羧甲基纤维素或聚环氧乙烷。

6. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式,其中,所述在酸性pH中的阳离子聚合物是壳聚糖、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物或聚(甲基丙烯酸丁酯-共-2-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(1:2:1)。

7. 根据权利要求6所述的控释口服剂量形式,其中,所述壳聚糖的平均分子量为10,000至5,000,000Da。

8. 根据权利要求6或7所述的控释口服剂量形式,其中,所述壳聚糖的平均分子量为10,000至2,000,000Da。

9. 根据权利要求6所述的控释口服剂量形式,其中,所述壳聚糖具有至少70%的脱乙酰度。

10. 根据权利要求6所述的控释口服剂量形式,其中,所述壳聚糖具有至少90%的脱乙酰度。

11. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式,其中,所述在酸性pH中的阴离子聚合物

是海藻酸盐。

12. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述海藻酸盐是海藻酸钠。

13. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述在酸性pH中的阴离子聚合物是角叉菜胶或羧甲基纤维素的盐。

14. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述剂量形式由按重量计10%的式(I)的化合物、按重量计36%的聚环氧乙烷、按重量计15%的氯化钠、按重量计4%的壳聚糖、按重量计15%的海藻酸钠、按重量计12.5%的乳糖、按重量计7%的交联羧甲基纤维素钠和按重量计0.5%的硬脂酸镁组成。

15. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述剂量形式由按重量计10%的式(I)的化合物、按重量计36%的羧甲基纤维素钠、按重量计15%的氯化钠、按重量计4%的壳聚糖、按重量计15%的海藻酸钠、按重量计12.5%的乳糖、按重量计7%的交联羧甲基纤维素钠和按重量计0.5%的硬脂酸镁组成。

16. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述剂量形式由按重量计10%的式(I)的化合物、按重量计50%的聚环氧乙烷、按重量计11.5%的乳糖、按重量计14%的海藻酸钠、按重量计14%的角叉菜胶和按重量计0.5%的硬脂酸镁组成。

17. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述剂量形式由按重量计10%的式(I)的化合物、按重量计36%的聚环氧乙烷、按重量计11.5%的乳糖、按重量计14%的海藻酸钠、按重量计14%的壳聚糖、按重量计14%的羟乙基纤维素和按重量计0.5%的硬脂酸镁组成。

18. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述剂量形式由按重量计20%的式(I)的化合物、按重量计32.8%的聚环氧乙烷、按重量计10.4%的氯化钠、按重量计12%的壳聚糖、按重量计8.4%的海藻酸钠、按重量计8.4%的羟乙基纤维素、按重量计7.6%的微晶纤维素和按重量计0.4%的硬脂酸镁组成。

19. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述剂量形式由按重量计20%的式(I)的化合物、按重量计34%的聚环氧乙烷、按重量计12%的氯化钠、按重量计13.2%的壳聚糖、按重量计7.6%的海藻酸钠、按重量计12.8%的羟乙基纤维素和按重量计0.4%的硬脂酸镁组成。

20. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述剂量形式由按重量计20%的式(I)的化合物、按重量计34%的聚环氧乙烷、按重量计12%的氯化钠、按重量计13.2%的聚(甲基丙烯酸丁酯-共-2-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(1:2:1)、按重量计7.6%的海藻酸钠、按重量计12.8%的羟乙基纤维素和按重量计0.4%的硬脂酸镁组成。

21. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述剂量形式由按重量计20%的式(I)的化合物、按重量计34%的聚环氧乙烷、按重量计6%的氯化钠、按重量计13.2%的聚(甲基丙烯酸丁酯-共-2-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(1:2:1)、按重量计8%的乳糖、按重量计7.6%的羧甲基纤维素钠、按重量计10.8%的羟乙基纤维素和按重量计0.4%的硬脂酸镁组成。

22. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式，其中，所述在酸性pH中的阳离子聚合物为聚(甲基丙烯酸丁酯-共-2-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(1:2:

1)。

23. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式,其中,所述溶胀赋形剂为羧甲基纤维素。

24. 根据权利要求3所述的控释口服剂量形式,其中,所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

25. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式,其中,所述在酸性pH中的阳离子聚合物为聚(甲基丙烯酸丁酯-共-2-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(1:2:1),所述在酸性pH中的阴离子聚合物为海藻酸钠,以及所述溶胀赋形剂为羧甲基纤维素。

26. 根据权利要求1所述的控释口服剂量形式,其进一步包括甘露醇、硬脂酸镁和二氧化硅。

## 难溶性药物的控释口服剂量形式及其用途

[0001] 本申请主张2010年12月16日提交的美国临时专利申请No. 61/424,003的优先权，其全部内容结合于本文中作为参考。

### 1. 技术领域

[0002] 本文提供了难溶性药物的控释口服剂量形式、制备该剂量形式的方法、和利用它们治疗多种疾病和/或病症的方法。

### 2. 背景技术

[0003] 开发药物的一个目标是提供使该药物能够在受试者体内维持将保持数小时恒定的一定药物量或浓度的剂量形式。这通常不能通过常规的快速崩解片剂来实现，因为这些片剂会立即释放其中包含的活性成分。为此，已经开发了能够以受控方式并且在持续的一段时间内连续释放其中包含的药物的剂量形式。通常通过固体剂型来实现口服受控药物递送，包括片剂、胶囊剂、微球剂、颗粒剂和混悬剂。

[0004] 胃滞留系统是一种在胃中具有延长的停留时间的药物递送系统，其代表了药物控释口服递送的有前景的方法。已开发了许多这样的系统。例如，美国专利第6,635,280号和第6,723,340号描述了在口服给药之后溶胀成不能轻易从胃中移出该片剂的胃滞留片剂的组成。随着片剂发生溶胀，药物掺入到聚合物基质中并通过溶液扩散从基质释放到胃液中。参见美国专利第6,635,280号。因此，该片剂用作控释胃滞留系统。在本领域中描述了其他类似的胃滞留系统。参见，例如，欧洲专利EP941071B1。

[0005] 设计为在胃中膨胀或溶胀的多种聚合物赋形剂已被用于胃滞留系统的制备。参见，例如，美国专利第6,210,710号；第6,217,903号；第5,945,125号；第5,451,409号；第4,915,952号；美国专利公开第2003/0104053号；第2003/0104062号和第2010/0129445号。尤其是，这样的系统已被用于难溶性药物的受控释放。参见，例如，美国专利第6,635,280号和国际专利公开W097/22335。然而，对用于水溶性差的药物的替代控释剂量形式仍存在需要。本文提供了应对该需要的控释剂量形式。

### 3. 发明内容

[0006] 本文提供了难溶性药物的控释口服剂量形式、制备该固体形式的方法、和利用它们用于治疗多种疾病和/或病症的方法。

[0007] 本文所提供的控释口服剂量形式包含在酸性pH的胃液中膨胀和/或带电荷并且控制难溶性药物在所述系统中释放的聚合物赋形剂。

[0008] 不受具体理论的束缚，据信本文所提供的控释口服剂量形式通过增加药物在胃肠道中的释放时间提高了难溶性药物的生物利用率。在一些实施方式中，难溶性药物延长的释放时间主要在胃中发生。

[0009] 在一些实施方式中，本文所提供的控释口服剂量形式包含带正电荷的聚合物、带负电荷的聚合物和溶胀赋形剂，当以特定的成分重量比与难溶性药物混合时提供了难溶性

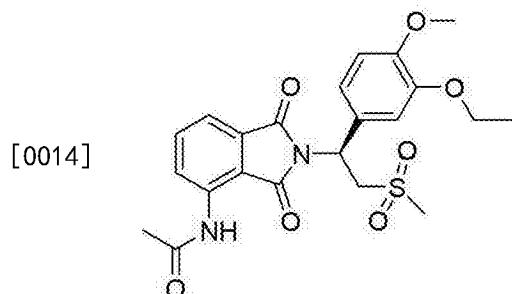
药物的受控释放。不受具体理论的束缚,难溶性药物的受控释放是通过在胃或上消化道的酸性pH中溶胀赋形剂的作用以及含有负电荷和正电荷的聚合物的相互作用实现的。

[0010] 在一种实施方式中,控释口服剂量形式包含下列每种中的一种或多种:(i)难溶性药物;(ii)溶胀赋形剂;(iii)在酸性pH中的阳离子聚合物;和(iv)在酸性pH中的阴离子聚合物。在一些实施方式中,所述控释口服剂量形式还包含吸水剂。在一些实施方式中,所述控释口服剂量形式还包含一种或多种其他可药用赋形剂。

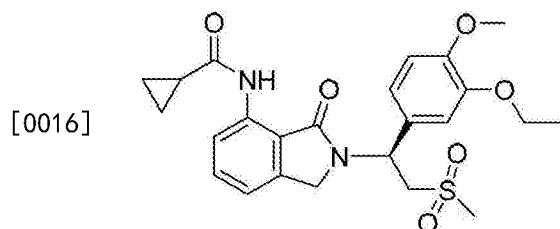
[0011] 在一些实施方式中,所述难溶性药物为(S)-N-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基乙基]-1,3-二氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}乙酰胺(化合物A)。

[0012] 在其他实施方式中,所述难溶性药物为环丙羧酸{2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-3-氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}-酰胺(化合物B)。

[0013] (S)-N-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基乙基]-1,3-二氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}乙酰胺(化合物A)具有以下结构:



[0015] 环丙羧酸{2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-3-氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}-酰胺(化合物B)具有以下结构:



[0017] 本文提供了通过降低患者中TNF- $\alpha$ 的水平改善病症的治疗、预防或控制的方法,包括向需要这种治疗、预防或控制的患者给予治疗或预防有效量的本文所提供的化合物或者其可药用前药、代谢产物、多晶形物、溶剂化物、水合物或笼形物。

### 3.1附图说明

[0018] 图1显示了制剂1至3中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。

[0019] 图2显示了制剂4至7中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。

[0020] 图3显示了制剂8至11中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。

[0021] 图4显示了制剂12至15中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。

[0022] 图5显示了制剂16至25中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。

[0023] 图6显示了制剂28至33中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。

[0024] 图7显示了制剂34至39中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。

[0025] 图8显示了制剂40至45中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。

- [0026] 图9显示了制剂46至51中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0027] 图10显示了制剂52至57中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0028] 图11显示了制剂58至63中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0029] 图12显示了制剂64至69中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0030] 图13显示了制剂70至75中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0031] 图14显示了制剂76至79中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0032] 图15显示了制剂80至85中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0033] 图16显示了制剂86至91中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0034] 图17显示了制剂92至93中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0035] 图18显示了双层片剂中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0036] 图19显示了制剂94至96中的化合物A在24小时内的药物释放曲线。
- [0037] 3.2 定义
- [0038] 如本文所使用的,术语“患者”是指哺乳动物,具体地是指人。
- [0039] 如本文所使用的,术语“可药用盐”是指由可药用的无毒酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。
- [0040] 如本文所使用的并且除非另外说明,术语“前药”是指可以在生物条件(体外或体内)下水解、氧化或发生另外反应以提供所述化合物的该化合物的衍生物。前药的实例包括但不限于包括可生物水解部分(如可生物水解的酰胺、可生物水解的酯、可生物水解的氨基甲酸酯、可生物水解的碳酸酯、可生物水解的酰脲和可生物水解的磷酸酯类似物)的本文所提供的化合物的衍生物和代谢产物。通常可以使用公知方法来制备前药,例如在Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff 主编, 第5版, 1995) 中所述的那些。
- [0041] 如本文所使用的并且除非另外说明,术语“可生物水解的酰胺”、“可生物水解的酯”、“可生物水解的氨基甲酸酯”、“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰脲”、“可生物水解的磷酸酯”分别是指具有以下性质中任一种的化合物的酰胺、酯、氨基甲酸酯、碳酸酯、酰脲或磷酸酯:1)不干扰所述化合物的生物学活性,但能够赋予该化合物有利的体内性质,如吸收、作用持续时间或作用的发生;或者2)是生物学失活的,但在体内转化为生物学活性化合物。可生物水解的酯的实例包括但不限于低级烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰氨基烷基酯和胆碱酯。可生物水解的酰胺的实例包括但不限于低级烷基酰胺、 $\alpha$ -氨基酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羧基酰胺。可生物水解的氨基甲酸酯的实例包括但不限于低级烷基胺、取代的乙二胺、氨基酸、羟基烷基胺、杂环和杂芳香胺以及聚酰胺。
- [0042] 如本文所使用的并且除非另外说明,术语“立体异构纯的”是指包含化合物的一种立体异构体而基本不含该化合物的其他立体异构体的组合物。例如,具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物基本不含该化合物相对的对映异构体。具有两个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物将基本不含该化合物的其他非对映体。典型的立体异构纯的化合物包含大于约80wt%的所述化合物的一种立体异构体和小于约20wt%的所述化合物的其他立体异构体,更优选地大于约90wt%的所述化合物的一种立体异构体和小于约10wt%的所述化合物的其他立体异构体,更优选地大于约95wt%的所述化合物的一种立体异构体和小于约5wt%的所述化合物的其他立体异构体,并且最优选地大于约97wt%的所述化合物的

一种立体异构体和小于约3wt%的所述化合物的其他立体异构体。

[0043] 如本文所使用的并且除非另外说明,术语“对映体纯的”是指具有一个手性中心的化合物的立体异构纯的组合物。

[0044] 如本文所使用的,术语“不良作用”包括但不限于胃肠毒性、肾毒性和肝脏毒性、白血球减少症、由于(例如)血小板减少的出血时间增加,和妊娠延长、恶心、呕吐、嗜眠、虚弱、眩晕、致畸性、锥体束外综合征、静坐不能、心脏毒性(包括心脏血管障碍)、炎症、男性性功能障碍和血清肝酶水平提高。术语“胃肠毒性”包括但不限于胃和肠溃疡和糜烂。术语“肾毒性”包括但不限于如乳头坏死和慢性间质性肾炎的这些病症。

[0045] 如本文所使用的并且除非另外说明,短语“减少或避免不良作用”意指降低如本文所定义的一种或多种不良作用的严重性。

[0046] 应注意,如果所示的结构与针对该结构给出的名称之间存在差异,则更看重所示的结构。另外,如果没有用(例如)黑体或下划线标出结构的立体化学或结构部分,则所述结构或所述结构部分应理解为涵盖其所有立体异构体。

[0047] 如本文所使用的并且除非另作说明,当用于描述化合物、物质、修饰、材料、组分或产物时,术语“结晶的”和本文所使用的相关术语除非另作说明,否则表示所述化合物、物质、修饰、材料、组分或产物基本上是结晶的,如通过X射线衍射所确定的。参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott,Williams和Wilkins,Baltimore,MD(2005);The United States Pharmacopeia,第23版,1843–1844(1995)。

[0048] 如本文所使用的并且除非另作说明,术语“晶体形式”、“结晶形式”和本文中相关术语表示结晶的固体形式。晶体形式包括单组分晶体形式和多组分晶体形式,并且包括但不限于多晶形物、溶剂化物、水合物和/或其他分子配合物。在某些实施方式中,物质的晶体形式可以基本不含无定形形式和/或其他晶体形式。在某些实施方式中,物质的晶体形式可以含有按重量计小于约1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%的一种或多种无定形形式和/或其他晶体形式。在某些实施方式中,物质的晶体形式可以是物理和/或化学纯的。在某些实施方式中,物质的晶体形式可以是约99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%或90%物理和/或化学纯的。

[0049] 如本文所使用的并且除非另作说明,术语“溶剂化物”和“溶剂化的”表示含有溶剂的物质的晶体形式。术语“水合物”和“水合的”表示其中所述溶剂包含水的溶剂化物。“溶剂化物的多晶形物”是指对于特定溶剂化物组成存在多于一种晶体形式。类似地,“水合物的多晶形物”是指对于特定水合物组成存在多于一种晶体形式。如本文所使用的术语“去溶剂化的溶剂化物”是指可以通过从溶剂化物除去溶剂制备的物质的晶体形式。

[0050] 如本文所使用的并且除非另作说明,当结合提供以描绘特定固体形式的特征(例如,具体的温度或温度范围,例如,描述DSC或TGA热事件,包括,例如,熔融、脱水、脱溶剂或玻璃化转变事件;质量变化,例如,与温度或湿度有关的质量变化;就(例如)质量或百分比而言的溶剂或含水量;或例如IR或拉曼光谱或XRPD分析中的峰位置)的数值或数值范围使用时,术语“约”和“大约”表示所述数值或数值范围可以偏离至本领域的技术人员认为合理的程度并同时仍描述特定固体形式。例如,在具体的实施方式中,当在本发明的行文中使用并且除非另作说明时,术语“约”和“大约”表示所述数值或数值范围可以在所列举的数值或

数值范围的25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1.5%、1%、0.5%或0.25%内改变。

[0051] 如本文所使用的并且除非另作说明，在具体的实施方式中，包含“基本上纯的”，例如，基本不含其他固体形式和/或其他化合物的特定晶体形式或无定形形式的样品含有按重量计小于约25%，20%，15%，10%，9%，8%，7%，6%，5%，4%，3%，2%，1%，0.75%，0.5%，0.25%或0.1%的一种或多种其他固体形式和/或其他化合物。

[0052] 如本文所使用的并且除非另作说明，“基本不含”一种或多种其他固体形式和/或其他化合物的样品或组合物表示在具体的实施方式中，所述组合物含有按重量计小于约25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.75%、0.5%、0.25%或0.1%的一种或多种其他固体形式和/或其他化合物。

[0053] 如本文所使用的并且除非另作说明，术语“治疗”表示疾病或病症，或者与所述疾病或病症有关的一种或多种症状的根治或改善。在某些实施方式中，该术语表示由向患有该类疾病或病症的患者给予一种或多种预防或治疗剂所产生的使所述疾病或病症的扩散或恶化最小化。在一些实施方式中，该术语是指在特定疾病症状发生后，与其他另外的活性剂一起给予或不一起给予的本文所提供的化合物。

[0054] 如本文所使用的并且除非另作说明，术语“预防”表示疾病或病症，或者其一种或多种症状的发生、复发或扩散的预防。在某些实施方式中，该术语是指在症状发生前，具体地，通过与其他另外的活性化合物一起或不一起向具有患本文所提供的疾病或病症风险的患者给予本文所提供的化合物的治疗。该术语涵盖了特定疾病症状的抑制或减轻。具体地，在某些实施方式中，具有家族病史的患者是预防方案的候选。另外，具有复发症状史的患者也是预防的可能候选。在这点上，术语“预防”可以与术语“预防性治疗”互换使用。

[0055] 如本文所使用的并且除非另作说明，术语“控制”表示疾病或病症，或者其一种或多种症状的发展、扩散或恶化的预防或延缓。通常，患者从预防和/或治疗剂获得的有益效果不会导致疾病或病症的治愈。在这点上，术语“控制”涵盖了治疗患有特定疾病的患者以求预防或最大程度降低疾病的复发。

[0056] 如本文所使用的并且除非另作说明，化合物的“治疗有效量”是在疾病或病症的治疗或控制中足以提供治疗益处，或者足以延缓或最大程度降低与所述疾病或病症有关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量表示单独或与其他疗法结合，在疾病或病症的治疗或控制中提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可以涵盖改善整体疗法、降低或避免疾病或病症的症状或原因、或者提高另一种治疗剂的治疗效力的量。

[0057] 如本文所使用的并且除非另作说明，化合物的“预防有效量”是足以预防疾病或病症或预防其复发的量。化合物的预防有效量表示单独或与其他试剂结合，在疾病的预防中提供预防益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可以涵盖改善整体预防或者提高另一种预防剂的预防效力的量。

[0058] 如本文所使用的术语“组合物”旨在涵盖包含指定成分（并且如果说明，以指定的量）的产物，以及直接或间接由指定量的指定成分的组合获得的任何产物。“可药用的”是指稀释剂、赋形剂或载体必须与制剂的其他成分相容并且不会对其接受者有害。

#### 4. 具体实施方式

[0059] 本文提供了难溶性药物的控释口服剂量形式、制备所述固体形式的方法、和利用

它们治疗多种疾病和/或病症的方法。

[0060] 本文所提供的控释口服剂量形式包含在酸性pH的胃液中膨胀和/或带电荷并且控制难溶性药物在所述系统中释放的聚合物赋形剂。

[0061] 不受具体理论的束缚,据信本文所提供的控释口服剂量形式通过增加药物在胃肠道中的释放时间提高了难溶性药物的生物利用率。在一些实施方式中,难溶性药物延长的释放时间主要在胃中发生。

[0062] 在某些实施方式中,本文所提供的剂量形式的释放曲线实现了8至24小时的一段时间内的受控释放。在一些实施方式中,受控释放是在约8小时的一段时间;10小时的一段时间;12小时的一段时间;14小时的一段时间;16小时的一段时间;18小时的一段时间;20小时的一段时间;22小时的一段时间;或24小时的一段时间内实现的。

[0063] 在一些实施方式中,本文所提供的控释口服剂量形式包含带正电荷的聚合物、带负电荷的聚合物和溶胀赋形剂,当以特定的成分重量比与难溶性药物混合时提供了难溶性药物的受控释放。不受具体理论的束缚,难溶性药物的受控释放是通过在胃和上消化道的酸性pH中溶胀赋形剂的作用以及含有负电荷和正电荷的聚合物的相互作用实现的。

[0064] 在一种实施方式中,控释口服剂量形式包含下列每种中的一种或多种:(i)难溶性药物;(ii)溶胀赋形剂;(iii)在酸性pH中的阳离子聚合物;和(iv)在酸性pH中的阴离子聚合物。在一些实施方式中,所述控释口服剂量形式还包含吸水剂。在一些实施方式中,所述控释口服剂量形式还包含一种或多种其他可药用的赋形剂。

[0065] 如本文所提供的,“在酸性pH中的阳离子聚合物”或“带正电荷的聚合物”是指在酸性pH中带正电荷的聚合物。“酸性pH”是指pH<7。在一些实施方式中,“酸性pH”是指pH为0至7;0至5;1至5;0至4;1至4;0至3;或1至3之间。在酸性pH中的阳离子聚合物的非限制性实例包括壳聚糖(例如,Chitopharm® S 和Chitoclear® 2832、3504、3548和3568)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)(Eudragit® L100、Eudragit® L100-55)、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)(Eudragit® S 100)、聚(甲基丙烯酸丁酯-共-2-二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯-共-甲基丙烯酸甲酯)(1:2:1)(Eudragit® E PO)、Eudragit® R LPO、Eudragit® R SPO 和交联丙烯酸共聚物(Carbopol®)。

[0066] 如本文所提供的,“在酸性pH中的阴离子聚合物”或“带负电荷的聚合物”是指在酸性pH中带负电荷的聚合物。带负电荷的聚合物的非限制性实例包括海藻酸钠(例如,Protanal® LF 120M、Protanal® LF 200M、Protanal® LF 200D)、羧甲基纤维素钠(CMC)、硫酸软骨素、角叉菜胶(例如,Gelcarin® 209、Gelcarin® 379)、糖胺聚糖、粘多糖、果胶、明胶和透明质酸。

[0067] 如本文所提供的,“溶胀赋形剂”是指当与液体(例如,水溶液)接触时发生溶胀或尺寸增加的赋形剂。溶胀赋形剂的非限制性实例包括聚合物、纤维和崩解剂,如羟乙基纤维素(HEC,例如,Natrosol® G、Natrosol® L)、聚环氧乙烷(例如,Polyox® N10、Polyox® N12K、Polyox® N80、Polyox® N-205G、Polyox® N-1105 和Polyox® N750)、羧甲基纤维素钠(CMC,例如,CMC7L2P和CMC7LF)、羟丙基纤维素、羟丙

基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®)、羧甲淀粉钠(Primojel®)、Polyplasdone XL®和Kollidon® XL。

[0068] 吸水剂的非限制性实例包括保湿剂,如山梨糖醇、木糖醇、麦芽糖醇、聚合物多元醇、氯化钙、氯化钠、角叉菜胶(Gelcarin®)、聚丙烯酸和水凝胶。

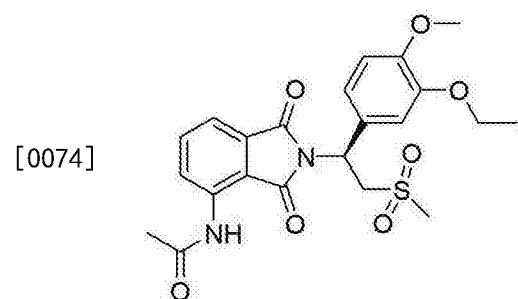
[0069] 在本文提供的控释剂量形式中可以使用填充剂和加工助剂。填充剂的实例包括但不限于微晶纤维素(例如,MCC、Avicel PH102)、乳糖、磷酸二钙、预胶凝淀粉及其混合物。

[0070] 可以在本文所提供的控释剂量形式中使用表面活性剂。表面活性剂的实例包括但不限于月桂基硫酸鈉(SLS)和环氧乙烷-环氧丙烷嵌段共聚物(例如,Pluronic® F108)。

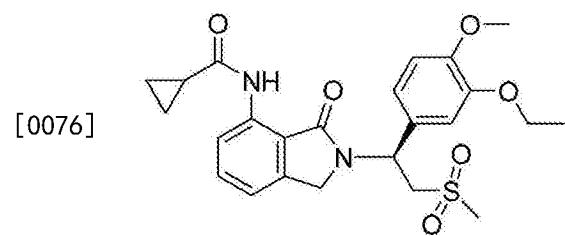
[0071] 如本文所提供的,“难溶性药物”是指在水介质中的溶解度有限的药物。当口服给药时,难溶性药物不易通过胃肠道吸收。

[0072] 本文所提供的难溶性药物的实例包括(S)-N-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基乙基]-1,3-二氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}乙酰胺(化合物A)和环丙羧酸{2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-3-氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}-酰胺(化合物B)。

[0073] (S)-N-{2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基乙基]-1,3-二氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}乙酰胺(化合物A),在Man等人.J.Med.Chem.,2009,52,1522-1524中有描述,其具有以下结构:



[0075] 环丙羧酸{2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲磺酰基-乙基]-3-氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}-酰胺(化合物B)具有以下结构:



[0077] 化合物A和化合物B的室温水溶性分别为 $6.9\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $2.0\mu\text{g}/\text{mL}$ 。到目前为止,已在临床研究中向约1000名受试者给药了每天10mg至100mg范围内的化合物A的日剂量。以10mg/kg PO的剂量,化合物A在猴子中的药物动力学参数表明 $t_{1/2}$ 为约2小时。因此,化合物A明显需要控释剂量。

[0078] 在一种实施方式中,所述控释口服剂量形式包含难溶性药物、壳聚糖、海藻酸盐、溶胀赋形剂和可选地一种或多种另外的赋形剂。在一种实施方式中,所述溶胀聚合物为Natrosol。在一种实施方式中,所述溶胀聚合物为Polyox。

[0079] 在一种实施方式中,壳聚糖的平均分子量为10,000至5,000,000Da。在另一种实施方式中,壳聚糖的平均分子量为10,000至2,000,000Da。在一些实施方式中,壳聚糖的脱乙酰度为至少70%。在其他实施方式中,壳聚糖的脱乙酰度为至少90%。在一种实施方式中,壳聚糖的粒径使得它能够穿过20目筛。

[0080] 在一种实施方式中,海藻酸盐为海藻酸的盐。在一种实施方式中,海藻酸盐为海藻酸钠。

[0081] 在一种实施方式中,所述控释口服剂量形式包含难溶性药物、壳聚糖、羧甲基纤维素的盐、溶胀赋形剂和可选地一种或多种另外的赋形剂。

[0082] 在一些实施方式中,所述溶胀赋形剂为聚环氧乙烷或羟乙基纤维素。

[0083] 在一些实施方式中,所述控释口服剂量形式还包含崩解剂。在某些实施方式中,所述崩解剂是乳糖。在其他实施方式中,所述崩解剂为微晶纤维素(MCC)。在其他实施方式中,所述崩解剂为交联羧甲基纤维素钠(sodium crosscarmellose)。在其他实施方式中,所述崩解剂为Primojel®。

[0084] 本文提供了通过降低患者中TNF- $\alpha$ 的水平改善病症的治疗、预防或控制的方法,所述方法包括向需要这种治疗、预防或控制的患者给予治疗或预防有效量的本文所提供的化合物或者其可药用的前药、代谢产物、多晶形物、溶剂化物、水合物或笼形物。

[0085] 在具体的实施方式中,通过抑制哺乳动物中TNF- $\alpha$ 的产生而得到改善的疾病或病症包括,但不限于HIV;肝炎;成人呼吸窘迫综合征;骨吸收疾病;慢性阻塞性肺疾病;慢性肺炎性疾病;哮喘;皮炎;囊性纤维化;脓毒性休克;脓毒病;内毒素性休克;血液动力学休克;脓毒病综合征;缺血再灌注后损伤;脑膜炎;牛皮癣;牛皮癣关节炎;关节强直性脊椎炎;贝切特氏病;纤维化疾病;恶病质;移植排斥;自体免疫疾病;类风湿性脊椎炎;关节炎病况,如牛皮癣关节炎、类风湿性关节炎和骨关节炎;骨质疏松症;克罗恩氏病;溃疡性结肠炎;炎症性肠病;多发性硬化;全身性红斑狼疮;皮肤型红斑狼疮结节病;肺肉瘤病;麻风病中的麻风结节性红斑(ENL);辐射损伤;哮喘;和高氧肺泡损伤(hyperoxic alveolar injury)。这样的病症还包括,但不限于癌症,包括但不限于头癌、甲状腺癌、颈癌、眼癌、皮肤癌、口腔癌、咽喉癌、食管癌、胸癌、骨癌、血癌、骨髓癌、肺癌、结肠癌、乙状结肠癌、直肠癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、脑癌、肠癌、心脏病、肾上腺癌、皮下组织癌、淋巴结癌、心脏病,以及它们的组合。可以通过该方法治疗的具体的癌症为多发性骨髓瘤、恶性黑色素瘤、恶性神经胶质瘤、白血病和实体瘤。

[0086] 在一些实施方式中,本文提供了治疗或预防癌症的方法,所述癌症包括但不限于实体瘤、血源性肿瘤(blood-borne tumor)、白血病,并且尤其是,患者中的多发性骨髓瘤,所述方法包括向需要这种治疗或预防的患者给予治疗有效量的本文所提供的化合物,或其可药用的前药、代谢产物、多晶形物、溶剂化物、水合物或笼形物;具体地,其中所述患者为哺乳动物。

[0087] 在另一种实施方式中,本文提供了抑制PDE4的方法,包括将细胞(例如,哺乳动物细胞)中的PDE4与有效量的本文所提供的化合物,或其可药用的前药、代谢产物、多晶形物、溶剂化物、水合物或笼形物(其中具体的实施方式涵盖了包含如本文所述的化合物A的固体形式)接触。

[0088] 在其他实施方式中,本文提供了通过抑制患者中PDE4改善疾病或病症的治疗或预

防的方法,包括向需要这种治疗或预防的患者给予治疗或预防有效量的本文所提供的化合物或者其可药用的前药、代谢产物、多晶形物、溶剂化物、水合物或笼形物。通过抑制PDE4改善的病症包括但不限于哮喘、炎症(例如,由再灌注引起的炎症)、慢性或急性阻塞性肺疾病、慢性或急性肺炎性疾病、皮肤型红斑狼疮、炎症性肠病、克罗恩氏病、贝切特氏病或结肠炎。

[0089] 在其他实施方式中,本文提供了控制细胞中cAMP水平的方法,包括将细胞与有效量的本文所提供的化合物或其可药用的前药、代谢产物、多晶形物、溶剂化物、水合物或笼形物接触。如本文所使用的术语“控制cAMP水平”包括防止或降低细胞中3',5'-环腺苷酸(cAMP)的降解速率或提高细胞(优选地哺乳动物细胞,更优选地人细胞)中存在的3',5'-环腺苷酸的量。在具体的方法中,与未接触本发明化合物的可比较细胞中的速率相比,cAMP的降解速率降低了约10%、25%、50%、100%、200%或500%。

[0090] 在其他实施方式中,本文提供了治疗或预防患者中以下疾病的方法:抑郁、哮喘、炎症、接触性皮炎、特应性皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、皮肤红斑狼疮、强直性脊柱炎、炎症性皮肤病、由再灌注引起的炎症、慢性或急性阻塞性肺疾病、慢性或肺炎性疾病、自身免疫疾病、炎症性肠病、克罗恩氏病、贝切特氏病或结肠炎,所述方法包括向需要这种治疗或预防的患者给予治疗或预防有效量的本文所提供的化合物或其可药用的前药、代谢产物、多晶形物、溶剂化物、水合物或笼形物;具体地,其中所述患者为哺乳动物。

[0091] 在其他实施方式中,本文提供了治疗或预防脊髓发育不良综合征(MDS)的方法,包括向需要这种治疗或预防的患者给予治疗或预防有效量的本文所提供的化合物或者其可药用的溶剂化物、水合物、笼形物或前药。MDS是指一组不同的造血干细胞病症。MDS的特征在于形态和成熟度受损的细胞髓(脊髓发育不良)、周围血液血细胞减少症和发展为急性白血病的变化的风险(从而导致无效血细胞产生)。参见The Merck Manual 1953(第17版,1999)和List等人,1990,J.Clin.Oncol.8:1424。

[0092] 本文还提供了治疗或预防骨髓增生性疾病(MPD)的方法,包括向需要这种治疗或预防的患者给予治疗或预防有效量的本文所提供的化合物或者其可药用的溶剂化物、水合物、笼形物或前药。骨髓增生性疾病(MPD)是指一组特征为造血干细胞克隆异常的病症。参见,例如,Current Medical Diagnosis&Treatment,第499页(第37版,Tierney等人编辑,Appleton & Lange,1998)。

[0093] 本文还提供了治疗、预防或控制疼痛(包括但不限于复杂性局部疼痛综合征)的方法,包括向需要这种治疗、预防或控制的患者给予治疗或预防有效量的本文所提供的化合物或者其可药用的溶剂化物、水合物、笼形物或前药。在具体的实施方式中,所述给药是在旨在减轻或避免患者中复杂性局部疼痛综合征症状的手术或物理疗法之前、期间或之后进行的。

[0094] 在本文的一些方法中,本文所提供的化合物或其可药用的多晶形物、前药、溶剂化物、水合物或笼形物与至少一种另外的治疗剂辅助性给药。该另外的治疗剂的实例包括但不限于抗癌药物、抗炎剂、抗组胺剂和解充血剂。

[0095] 4.1控释口服剂量形式

[0096] 本文所提供的控释剂量形式包含带正电荷的聚合物、带负电荷的聚合物和溶胀赋

形剂,当以特定的成分重量比与难溶性药物混合时提供了难溶性药物的受控释放。不受具体理论的束缚,难溶性药物的控释是通过在胃和上消化道的酸性pH中溶胀赋形剂的作用以及含有负电荷和正电荷的聚合物的相互作用实现的。

[0097] 在某些实施方式中,本文所提供的剂量形式的释放曲线实现了8至24小时的一段时间内的控释。

[0098] 本文所提供的控释剂量形式使用了带相反电荷的聚合物赋形剂从而当所述组合物与水接触时原位形成互穿的(*inter-penetrating*)网络,从而在所述剂量形式(例如,片剂)的外壳中逐渐形成凝胶体系。吸水剂提高了水渗透的速率以促进所述互穿体系在短时间内溶胀。此外,促进溶胀的特定赋形剂导致与带电荷的互穿网络体系形成协同的溶胀比。

[0099] 本文所提供的控释口服剂量形式包括下列每种中的一种或多种:(i)难溶性药物;(ii)溶胀赋形剂;(iii)在酸性pH中的阳离子聚合物;和(iv)在酸性pH中的阴离子聚合物。在一些实施方式中,所述控释口服剂量形式还包含吸水剂。在一些实施方式中,所述控释口服剂量形式还包含一种或多种其他可药用的赋形剂。

[0100] 仅有某些pH敏感的聚合物与溶胀赋形剂混合能够实现本文所提供的有益的胃滞留系统。在本文所提供的控释剂量形式中,选择了在胃pH下带正和负电荷的特定聚合物以及特定的溶胀成分,所述系统通过使一种或多种药物的延长受控释放的基质溶胀显示出胃滞留效果。此外,在一些实施方式中,可以通过改变(例如)带电聚合物和溶胀赋形剂的成分之比来控制药物从所述系统中的释放速率。互穿体系中聚合物的分子量范围也可促进药物的控释方式。

[0101] 壳聚糖是在本文所提供的口服剂量形式中使用的示例性带正电荷的聚合物。已经在文献中描述了作为控释系统药物成分的壳聚糖。参见,例如,Eur J Pharm Sci., 2003,19(5):345-53。然而,壳聚糖的使用仅限于在结肠中药物递送的控释系统,而不适用于胃滞留系统。在这些系统中描述的胃滞留时间过短;药物在释放前就通过了胃中的吸收窗。

[0102] 如本文所提供的,壳聚糖的分子量、粒径和脱乙酰度是可以影响释放速率和延长药物吸收窗的因素。在一些实施方式中,在本文的制剂中使用的壳聚糖的脱乙酰度大于90%。在现有技术中,通过首先在酸性溶液中溶解颗粒,随后干燥成块状并均质化来制备壳聚糖。如本文所提供的,直接使用壳聚糖颗粒而无需再加工。

[0103] 开发了本文提供的控释剂量形式从而确定了随时间在胃中膨胀和保持所需的总赋形剂的量,从而所述系统以控释方式递送药物。带正电荷的聚合物(例如,壳聚糖)、带负电荷的聚合物(例如,海藻酸钠)和溶胀成分(例如,Ac-Di-Sol®或Natrosol®)的某些组合被证明是协同的控释系统。通过使用Distek溶解设备的USP I体外溶解法,这样的组合物获得了延长的控释曲线。参见实施例4-6。

[0104] 4.2药物组合物

[0105] 本文所提供的药物组合物和剂量形式通常还包含一种或多种可药用的赋形剂、稀释剂或载体。

[0106] 在一些实施方式中,本文所提供的药物组合物包含一种或多种固体形式的本文所提供的化合物和至少一种另外的治疗剂。另外的治疗剂的实例包括但不限于抗癌药物和抗炎治疗剂,包括但不限于本文所提供的那些。

[0107] 口服剂量形式的实例包括但不限于片剂；囊片；胶囊剂，如软弹性明胶胶囊；扁囊剂；锭剂；糖锭；分散剂；气雾剂(例如，吸入剂)；凝胶剂；适合于向患者口服给药的液体剂量形式，包括混悬液(例如，水性或非水性液体混悬液、水包油乳液或油包水液体乳液)、溶液和酏剂。

[0108] 本文所提供的剂量形式的组成、形状和类型通常将根据它们的用途而变化。这些变化对于本领域技术人员将是显而易见的。参见，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA(1990)。

[0109] 典型的药物组合物和剂量形式包含一种或多种赋形剂。适合的赋形剂对于药学领域技术人员来说是公知的，并且本文提供了适合的赋形剂的非限制性实例。特定赋形剂是否适合掺入到药物组合物或剂量形式中取决于本领域中公知的多种因素，包括但不限于所述剂量形式向患者给药的方式。例如，口服剂量形式(如片剂)可含有不适合于在肠胃外剂量形式中使用的赋形剂。特定赋形剂的适合性还可以取决于所述剂量形式中具体的活性成分。

[0110] 本发明的不含乳糖的组合物可以包含在本领域中熟知的赋形剂并且在(例如)美国药典(USP)SP(XXI)/NF(XVI)中列出。一般地，不含乳糖的组合物包含药物相容的并且可药用的量的活性成分、粘结剂/填充剂和润滑剂。优选的不含乳糖的剂量形式包含活性成分、微晶纤维素、预胶凝淀粉和硬脂酸镁。

[0111] 由于水可以有利于一些化合物的降解，因此本发明还包括包含活性成分的无水药物组合物和剂量形式。例如，在药学领域中加入水(例如，5%)作为模拟长期储存的方式以确定制剂随时间的特性(如货架期或稳定性)是广泛接受的。参见，例如，Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, 第379–380页。实际上，水和热加快了一些化合物的分解。因此，水对制剂的影响可以是显著的，这是因为在制剂的生产、处理、包装、存储、运输和使用期间一般会遇到水分和/或潮气。

[0112] 可以使用无水或含有低水分的成分以及低水分或低湿度条件制备本发明的无水药物组合物和剂量形式。如果预期在生产、包装和/或存储期间会与水分和/或潮气发生显著接触，则包含乳糖和至少一种含有伯氨或仲胺的活性成分的药物组合物和剂量形式优选地为无水的。

[0113] 应制备和存储无水药物组合物从而维持其无水性质。因此，优选地使用已知防止暴露于水的材料包装无水组合物从而使它们可以包含在适合的配方试剂盒中。适合的包装的实例包括但不限于气密性箔片、塑料制品、单位剂量容器(例如，小瓶)、泡罩包装和条状包装。

[0114] 本文所提供的剂量形式还可以包含一种或多种降低活性成分分解速率的化合物。这些化合物(在本文中称为“稳定剂”)包括但不限于抗氧化剂(如抗坏血酸)、pH缓冲液或盐缓冲液。

[0115] 如同赋形剂的量和类型一样，剂量形式中活性成分的量和特定类型可以根据诸如但不限于向患者给药的途径之类的因素而不同。然而，本文所提供的典型剂量形式在每天约1mg到约1000mg的范围内，其作为单一每天一次的剂量在早晨给药，但优选地分为几个剂量在一天内给药。更具体地，日剂量以等分剂量每天给药两次。具体地，日剂量范围可以从每天约5mg至约500mg，更具体地，每天约10mg至约200mg。在控制患者时，可以以较低剂量开

始治疗,可以为约1mg至约25mg,并且根据患者总体反应,如有必要作为单一剂量或分次剂量提高至每天约200mg至约1000mg。

[0116] 本文所提供的口服剂量形式可以作为分开的剂量形式存在,例如但不限于片剂(例如,咀嚼片)、囊片、胶囊和液体(例如,调味糖浆)。这些剂量形式含有预定量的活性成分,并且可以通过本领域技术人员公知的药学方法制备。一般地,参见Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing,Easton PA(1990)。

[0117] 本文所提供的典型口服剂量形式是根据常规药物混配技术通过将(一种或多种)活性成分与至少一种赋形剂紧密混合制备的。根据给药所期望的制剂形式,赋形剂可以采取多种形式。例如,适用于在口服液体或气雾剂剂量形式中使用的赋形剂包括但不限于水、二醇类、油类、醇类、调味剂、防腐剂和着色剂。适用于在固体口服剂量形式(例如,粉剂、片剂、胶囊剂和囊片)中使用的赋形剂的实例包括但不限于淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘结剂和崩解剂。

[0118] 由于片剂和胶囊剂易于给药,它们代表了最有利的口服剂量单位形式,在这种情况下使用固体赋形剂。如果需要,可以通过标准水性或非水性技术涂覆片剂。可以通过任何药学方法制备这样的剂量形式。一般地,通过将活性成分与液体载体、精细粉碎的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后根据需要将产物成形为所需的外观来制备药物组合物和剂量形式。

[0119] 例如,可以通过压制或模制来制备片剂。可以通过将可选地与赋形剂混合的自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分在适合的机械中压制来制备压制片剂。可以通过将用惰性液体稀释剂湿润的粉末化合物的混合物在适合的机械中模制来制备模制片剂。

[0120] 在某些实施方式中,本文所提供的剂量形式为5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、60mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、750mg或1000mg片剂。

[0121] 可以在本文所提供的口服剂量形式中使用的赋形剂的实例包括但不限于粘结剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。适用在药物组合物和剂量形式中使用的粘结剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其他淀粉、明胶、天然和合成树胶,如阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、其他海藻酸盐、粉末黄芪胶、瓜耳豆胶、纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、醋酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、预胶凝淀粉、羟丙基甲基纤维素(例如,No.2208、2906、2910)、微晶纤维素和它们的混合物。

[0122] 适合在本文所公开的药物组合物和剂量形式中使用的填充剂的实例包括但不限于滑石粉、碳酸钙(例如,颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉末纤维素、葡聚糖结合剂(dextrates)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨糖醇、淀粉、预胶凝淀粉和它们的混合物。本发明的药物组合物中的粘结剂或填充剂通常以所述药物组合物或剂量形式的约50wt%至约99wt%存在。

[0123] 适合的微晶纤维素的形式包括但不限于作为AVICEL-PH-101<sup>TM</sup>、AVICEL-PH-103<sup>TM</sup>、AVICEL RC-581<sup>TM</sup>、AVICEL-PH-105<sup>TM</sup>(得自FMCCorporation,American Viscose Division,Avicel Sales,Marcus Hook,PA)出售的材料及其混合物。具体的粘结剂是微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(CMC钠)的混合物,例如,作为AVICEL RC-581TM所出售的。适合的无水或低水分赋形剂或添加剂包括AVICEL-PH-103TM和Starch1500LMTM。

[0124] 可以在本文的组合物中使用崩解剂以提供当暴露于含水环境时分解的片剂。含有过多崩解剂的片剂会在储存时分解，而含有过少崩解剂的片剂会在所需条件下不能以所需的速率分解。因此，应使用既不多也不少的不会有害地改变活性成分释放的足够量的崩解剂来形成本发明的固体口服剂量形式。所使用的崩解剂的量根据制剂类型而变化，并且是本领域技术人员易于分辨的。典型的药物组合物包含约0.5wt%至约15wt%的崩解剂，具体地约1wt%至约5wt%的崩解剂。

[0125] 可以在本文中使用的崩解剂包括但不限于琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、交聚维酮、波拉克林钾、羧甲淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、预胶凝淀粉、其他淀粉、粘土、其他褐藻胶、其他纤维素、树胶及其混合物。

[0126] 可以在本文中使用的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露醇、聚乙二醇、其他乙二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如，花生油、棉花子油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂及其混合物。其他润滑剂包括(例如)syloid硅胶(AEROSIL200<sup>TM</sup>，由W.R.Grace Co.of Baltimore,MD生产)、凝固的合成二氧化硅气溶胶(由Degussa Co.of Plano,TX出售)、CAB-O-SIL<sup>TM</sup>(焦化二氧化硅产品，由Cabot Co.of Boston,MA出售)及其混合物。如果非要使用，则润滑剂通常以小于其所掺入的药物组合物或剂量形式的约1wt%的量使用。

[0127] 可以通过控释方式或通过本领域技术人员公知的递送装置给予包含化合物的剂量形式。实例包括但不限于美国专利No. 3536809; 3598123; 3845770; 3916899; 4008719; 5059595; 5073543; 5120548; 5354556; 5591767; 5639476; 5674533和5733566中所述的那些，以上每篇专利作为参考并入本文。通过以不同的比例使用(例如)羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层涂层、微粒、脂质体、微球或它们的组合以提供所需的释放曲线，这些剂量形式可以用于提供一种或多种活性成分的缓慢或受控释放。可以容易地选择包括本文所述的那些在内的本领域技术人员已知的适合的控释制剂以用于和本发明的活性成分一起使用。因此，本发明涵盖了适合于口服给药的单一单位剂量形式，例如但不限于适合于控释的片剂、胶囊、胶丸(gelcaps)和囊片。

[0128] 所有控释药物产品具有的共同目标是改善药物治疗以优于其非控释的对应物。理想地，在医疗中优化设计的控释制剂的使用的特征在于在最短的时间内使用最少的药物物质来治愈或控制病况。控释制剂的优势包括药物活性延长、剂量频率降低和患者顺应性提高。另外，控释制剂可以用于影响作用或其他特征的发生时间，如药物的血药水平，并因此可以影响副作用(例如，不良作用)的发生。

[0129] 大部分控释制剂被设计为在开始时释放快速产生所需治疗效果的药物(活性成分)量，并且逐渐地和持续地释放其他量的药物以在延长的一段时间内维持这种治疗或预防效果的水平。为了在体内维持药物的这种恒定水平，必须以替代将要代谢掉的和从体内排出的药物量的速率从所述剂量形式中释放药物。可以通过多种条件刺激活性成分的控释，包括但不限于pH、温度、酶、水或其他生理条件或化合物。

[0130] 4.3治疗方法

[0131] 本发明涵盖了通过降低患者中TNF- $\alpha$ 水平改善疾病或病症的治疗、预防和控制的方法，所述方法包括向需要这种治疗、预防或控制的患者给予治疗或预防有效量的本文所

提供的控释口服剂量形式。

[0132] 通过抑制TNF- $\alpha$ 改善的病症包括但不限于心脏病,如充血性心力衰竭、心肌病、肺水肿、内毒素介导的脓毒性休克、急性病毒性心肌炎、心脏异体移植排斥和心肌梗塞;抑郁、哮喘、炎症、接触性皮炎、特应性皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、皮肤型红斑狼疮、强直性脊柱炎、炎症性皮肤病、由于再灌注引起的炎症、慢性或急性阻塞性肺疾病、慢性或肺炎性疾病、自身免疫疾病、炎症性肠病、克罗恩氏病、贝切特氏病或结肠炎;实体瘤,包括但不限于肉瘤、癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、恶性合胞体瘤、精原细胞瘤、胚胎癌、维尔姆斯氏瘤、宫颈癌、睾丸瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、卡波济氏肉瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、寡枝神经胶质细胞瘤、脑膜瘤、黑素瘤、成神经细胞瘤和成视网膜细胞瘤;和血液传播肿瘤,包括但不限于急性淋巴母细胞性白血病“ALL”、急性淋巴细胞性B细胞白血病、急性淋巴细胞性T细胞白血病、急性髓母细胞性白血病“AML”、急性早幼粒细胞白血病“APL”、急性单核细胞性白血病、急性成红细胞白血病、急性巨核细胞白血病、急性髓单核细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、急性未分化性白血病、慢性粒细胞性白血病“CML”、慢性淋巴细胞性白血病“CLL”、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤和急性和慢性白血病,例如,淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、淋巴细胞白血病和髓细胞性白血病。

[0133] 本文所提供的具体方法还包括另外治疗剂的施用。另外治疗剂的实例包括但不限于抗癌药物,例如但不限于烷化剂、氮芥、氮丙啶、甲基三聚氰胺、烷基磺酸盐、亚硝基脲、三氮烯、叶酸类似物、嘧啶类似物、嘌呤类似物、长春花生物碱、表鬼臼毒素、抗生素、局部异构酶抑制剂和抗癌疫苗。

[0134] 具体的另外治疗剂包括但不限于阿西维辛;阿柔比星;阿考达唑盐酸盐;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;阿美蒽醌乙酸盐;氨鲁米特;安吖啶;阿那曲唑;安曲霉素;门冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;比生群盐酸盐;双奈法德二甲磺酸盐;比折来新;博来霉素硫酸盐;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C;卡普睾酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;卡柔比星盐酸盐;卡折来新;西地芬戈;苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;克立那托甲磺酸盐;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;放线菌素D;柔红霉素盐酸盐;地西他滨;右奥马铂;地扎呱宁;地扎呱宁甲磺酸盐;地吖啶;多西他赛;多柔比星;多柔比星盐酸盐;屈洛昔芬;屈洛昔芬柠檬酸盐;屈他雄酮丙酸盐;达佐霉素;依达曲沙;依氟鸟氨酸盐酸盐;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;表柔比星盐酸盐;厄布洛唑;依索比星盐酸盐;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;依托泊苷磷酸盐;氯苯乙嘧胺;法哌唑盐酸盐;法扎拉滨;芬维A胺;氮尿苷;氟达拉滨磷酸盐;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;吉西他滨盐酸盐;羟基脲;伊达比星盐酸盐;异环磷酰胺;伊莫福新;白细胞介素II(包括重组白细胞介素II,或rIL2);干扰素 $\alpha$ -2a;干扰素 $\alpha$ -2b;干扰素 $\alpha$ -n1;干扰素 $\alpha$ -n3;干扰素 $\beta$ -Ia;干扰素 $\gamma$ -Ib;异丙铂;伊立替康盐酸盐;兰瑞肽乙酸盐;来曲唑;亮脯利特乙酸盐;利阿唑盐酸盐;洛美

曲索钠;洛莫司汀;洛索蒽醌盐酸盐;马索罗酚;美登素;氮芥盐酸盐;甲地孕酮;十六次甲基甲地孕酮;美法仑;美诺立尔;巯嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托卡星;草绿霉素;米托洁林;米托马星;丝裂霉素;米托司培;米托坦;米托蒽醌盐酸盐;麦考酚酸;诺考达唑;诺拉霉素;奥马铂;奥昔舒仑;紫杉醇;培门冬酶;培利霉素;奈莫司汀;培洛霉素硫酸盐;培磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;吡罗蒽醌盐酸盐;普卡霉素;普洛美坦;卟吩姆钠;泊非霉素;泼尼莫司汀;盐酸甲基下肼;嘌罗霉素;嘌罗霉素盐酸盐;吡唑呋喃菌素;利波腺苷;罗谷亚胺;沙芬戈;沙芬戈盐酸盐;司莫司汀;辛曲秦;磷乙酰天冬氨酸钠;司帕霉素;锗螺胺盐酸盐;螺莫司汀;螺铂;链黑霉素;链佐星;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;替加氟;替洛蒽醌盐酸盐;替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫唑嘌呤胺;硫鸟嘌呤;塞替派;噻唑呋林;替拉扎明;托瑞米芬柠檬酸盐;曲托龙乙酸盐;曲西立滨磷酸盐;三甲曲沙;三甲曲沙葡萄糖醛酸;曲普瑞林;妥布氯唑盐酸盐;乌拉莫司汀;乌瑞替派;伐普肽;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸醛基长春碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘脂;硫酸长春罗新;长春瑞滨酒石酸盐;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;佐柔比星盐酸盐。其他抗癌药物包括但不限于20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;3,4-二羟基苄胺肟(amidox);氨磷汀;氨基- $\gamma$ -酮戊酸;氨柔比星;安吖啶;阿那格雷;阿那曲唑;穿心莲内酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背部化形态发生蛋白1;抗雄激素;前列腺癌;抗雌激素药;抗瘤酮;反义寡核苷酸;阿非迪霉素甘氨酸盐;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;无嘌呤核酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;asulacrine;阿他美坦;阿莫司汀;axinastatin1;axinastatin2;axinastatin3;阿扎司琼;阿扎毒素;氮杂酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;balanol;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩;苯甲酰星孢菌素; $\beta$ 内酰胺衍生物; $\beta$ -alethine; $\beta$ -clamycin B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双氮丙啶基精胺;双奈法德;bistratene A;比折来新;breflate;溴匹立明;布度钛;丁硫堇;卡泊三醇;卡弗他丁C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;氨甲酰基氨基三唑;羧酰氨三唑;CaRest M3;CARN700;软骨源性抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺;杀菌肽B;西曲瑞克;绿素(chlorolns);氯喹喔啉磺酰胺;西卡前列素;顺式-卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;collismycin A;collismycin B;考布他丁A4;考布他丁类似物;conagenin;crambescidin 816;克立那托;cryptophycin8;cryptophycin A衍生物;curacin A;环戊烯蒽醌(cyclopentanthraquinone);cycloplatan;cypemycin;阿糖胞苷十八烷基磷酸盐;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚;达昔单抗;地西他滨;脱水代代宁B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;地吖啶;代代宁B;3,4-二羟基苯并氧肟酸(didox);二乙基去甲精胺;二氢-5-氮胞苷;9-二氢紫杉醇;dioxamycin;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二醇;多拉司琼;去氧氟尿苷;屈洛昔芬;屈大麻酚;倍癌毒素SA;依布硒;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;依立雄胺;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;依托泊苷磷酸盐;依西美坦;法匹唑;法扎拉滨;芬维A胺;非格司亭;非那雄胺;夫拉平度(flavopiridol);氟卓斯汀;fluasterone;氟达拉滨;fluorodaunorubicin盐酸盐;福酚美克;福美坦;福司曲星;福莫司汀;德克萨叶啉钆;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;

hereregulin; 六亚甲基双乙酰胺; 金丝桃素; 伊班膦酸; 伊达比星; 艾多昔芬; 伊决孟酮; 伊莫福新; 伊洛马司他; 吡唑并吖啶酮; 吡喹莫特; 免疫刺激剂肽; 胰岛素样生长因子-1受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白介素; 碘苄胍; 碘阿霉素; 4-甘薯苦醇; 伊罗普拉; 伊索拉定; isobengazole; isohomohalicondrin B; 伊他司琼; jasplakinolide; kahalalide F; 片螺素-N三醋酯盐; 兰瑞肽; leinamycin; 来格司亭; 硫酸蘑菇多糖; leptolstatin; 来曲唑; 白血病抑制因子; 白细胞α干扰素; 亮脯利特+雌激素+黄体酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑; 利阿唑; 直链聚胺类似物; 亲脂性二糖肽; 亲脂性铂化合物; lissoclinamide7; 洛铂; 脯乙基磷酸丝氨酸; 洛美曲索; 氯尼达明; 洛索蒽醌; 洛伐他汀; 洛索立宾; 勒托替康; 德克萨卟啉镥; 利索茶碱; 裂解肽; 美坦新; 制甘糖酶素A; 马立马司他; 马索罗酚; maspin; 基质溶解因子抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺立尔; 美巴龙(merbarone); 美替瑞林; 蛋氨酸酶; 甲氧氯普胺; MIF 抑制剂; 米非司酮; 米替福新; 米立司亭; 不匹配的双链RNA; 米托胍腙; 二溴卫矛醇; 丝裂霉素类似物; 米托萘胺; 米托毒素(mitotoxin)成纤维细胞生长因子-肥皂草素; 米托蒽醌; 莫法罗汀; 莫拉司亭; 单克隆抗体, 人绒毛膜促性腺激素; 单磷酰酯A+分支杆菌细胞壁sk; 莫哌达醇; 多抗药性基因抑制剂; 多肿瘤抑制剂1基疗法; 芥末抗癌剂; 印度洋海绵B(mycaperoxide B); 分支杆菌细胞壁提取物; myriaporone; N-乙酰地那林; N-取代的苯甲酰胺; 那法瑞林; nagrestip; 纳洛酮+喷他佐辛; napavin; naphterpin; 那托司亭; 奈达铂; 奈莫柔比星; 奈立膦酸; 中性肽链内切酶; 尼鲁米特; nisamycin; 一氧化氮调节剂; 硝基氧抗氧化剂; nitrullyn; O6-苄基鸟嘌呤; 奥曲肽; okicenone; 寡核苷酸; 奥那司酮; 昂丹司琼; 昂丹司琼; oracin; 口腔细胞因子诱导剂; 奥马铂; 奥沙特隆; 奥沙利铂; oxaunomycin; 紫杉醇; 紫杉醇类似物; 紫杉醇衍生物; palauamine; 棕榈酰根霉素; 帕米磷酸; 人参三醇; 帕诺米芬; 副球菌素; 帕折普汀; 培门冬酶; 培得星; 木聚硫钠; 喷司他丁; pentrozole; 全氟溴烷; 培磷酰胺; 紫苏子醇; 苯连氮霉素; 乙酸苯酯; 磷酸酶抑制剂; 溶链菌; 盐酸毛果芸香碱; 吡柔比星; 吡曲克辛; 帕斯婷A; 帕斯婷B; 纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂; 铂络合物; 铂化合物; 铂-三胺络合物; 吡啶氮钠; 泊非霉素; 泊尼松; 丙基双吖啶酮; 前列腺素J2; 蛋白酶体抑制剂; 基于蛋白A的免疫调节剂; 蛋白激酶C抑制剂; 微藻蛋白激酶C抑制剂; 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘧啶核苷磷酸化酶抑制剂; 紫红素; 吡唑啉吖啶; 吡醇羟乙酯化血红蛋白聚氧乙烯结合物; raf拮抗剂; 雷替曲塞; 雷莫司琼; ras法呢基蛋白转移酶抑制剂; ras抑制剂; ras-GAP抑制剂; 脱甲基化的瑞替普汀; 羟乙二磷酸铼Re186; 根霉素; 核糖酶; RII视黄酰胺; 罗谷亚胺; 罗希吐碱; 罗莫肽; 罗喹美克; rubiginone B1; ruboxyl; 沙芬戈; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; 沙格司亭; Sdi1模拟物; 司莫司汀; 衰老细胞来源的抑制剂1(senescence derived inhibitor1); 正义寡核苷酸; 信号转导抑制剂; 信号转导调节剂; 单链抗原结合蛋白; 西佐喃; 索布佐生; 硼卡钠; 苯基乙酸钠; solverol; 促生长因子结合蛋白; 索纳明; 脲门冬酸; 穗霉素D; 螺莫司汀; 脾脏五肽; 海绵抑制素1; 角鲨胺; 干细胞抑制剂; 干细胞分裂抑制剂; stipiamide; 基质降解酶抑制剂; sulfinosine; 超强血管活性肠肽拮抗剂; suradista; 苏拉明; 苦马豆碱; 合成糖胺聚糖; 他莫司汀; 他莫昔芬甲碘化物; 牛磺莫司汀; 他扎罗汀; 替可加兰钠; 替加氟; tellurapyrylium; 末端酶抑制剂; 替莫泊芬; 替莫唑胺; 替尼泊昔; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; 菌体胚素; 嘻可拉林; 促血小板生成素; 促血小板生成素模拟物; 胸腺法新; 促胸腺生成素受体激动剂; 胸腺曲南; 促甲状腺激素; 本紫红素乙酯锡; 替拉扎明; 二氯环戊二烯钛; topsentin; 托瑞米芬; 全能性干细胞因子; 转化抑制剂; 维

甲酸;三乙酰基尿苷(triacetyluridine);曲西立滨;三甲曲沙;曲普瑞林;托烷司琼;妥罗雄脲;酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸蛋白激酶抑制剂(tyrophostins);UBC抑制剂;乌苯美司;泌尿生殖窦源生长抑制因子;尿激酶受体拮抗剂;伐普肽;variolin B;红血球基因治疗的载体系统;维拉雷琐;藜芦明;verdins;维替泊芬;长春瑞滨;vinxalting;整合素拮抗剂(Vitaxin);伏氯唑;扎诺特隆;折尼铂;亚苄维C;和净司他丁斯酯。

[0135] 本文的实施方式还涵盖了通过抑制患者中TNF- $\alpha$ 改善疾病或病症的治疗或预防的方法。这些疾病和病症包括但不限于心脏病,如充血性心力衰竭、心肌病、肺水肿、内毒素介导的脓毒性休克、急性病毒性心肌炎、心脏异体移植排斥和心肌梗塞;抑郁、哮喘、炎症(例如,接触性皮炎、特应性皮炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、骨关节炎、皮肤型红斑狼疮、强直性脊柱炎、炎症性皮肤病、由于再灌注所引起的炎症)、慢性或急性阻塞性肺疾病、慢性或肺炎性疾病、自身免疫疾病、炎症性肠病、克罗恩氏病、贝切特氏病或结肠炎。在一种实施方式中,待治疗或预防的疾病或病症是慢性阻塞性肺病。

[0136] 本文所提供的具体方法可以包括另外治疗剂的施用,例如但不限于抗炎药物、抗组胺剂和解充血剂。这些另外治疗剂的实例包括但不限于抗组胺剂,其包括但不限于乙醇胺、乙二胺、哌嗪和酚噻嗪;抗炎药物;NSAIDS,其包括但不限于阿司匹林、水杨酸盐、对乙酰氨基酚、吲哚美辛、舒林酸、依托度酸、灭酸酯、托美丁、酮咯酸、双氯芬酸、布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、吡罗昔康、美洛昔康、吡唑啉酮衍生物;和类固醇,其包括但不限于皮层类固醇和肾上腺皮质类固醇。

[0137] 如上所述,本文所提供的剂量形式可以在广泛的疾病和病况的治疗或预防中使用。本发明具体的活性成分在疾病或病况的急性或慢性控制中的预防或治疗剂量的大小可以根据所述疾病或病况的性质和严重性以及所述活性成分的给药途径而变化。所述剂量和可能的剂量频率还将根据个体患者的年龄、体重和反应而变化。通过适当考虑这些因素,本领域技术人员可以容易地选择适合的剂量方案。一般地,本文所述的病况的建议日剂量范围在每天约1mg至约1,000mg的范围内,其作为单一每天一次的剂量给药,但优选地分为几个剂量在一天内给药。更具体地,日剂量以等分剂量每天给药两次。具体地,日剂量范围可以从每天约5mg至约500mg,更具体地,每天约10mg至约200mg。具体地,所述日剂量可以以5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、50mg或100mg的剂量形式(Q.D.或B.I.D)给药。在控制患者时,应以较低剂量开始治疗,可以为约1mg至约25mg,并且根据患者总体反应,如有必要作为单一剂量或分次剂量提高至每天约200mg至约1,000mg。作为另外一种选择,所述日剂量为从0.01mg/kg至100mg/kg。

[0138] 在一些情况下,有可能需要使用本文所公开的范围以外的活性成分剂量,这对于本领域技术人员将是显而易见的。此外,应注意结合个体患者反应,临床医师或治疗医师将知道如何以及何时中断、调节或终止疗法。

[0139] 4.3.1试剂盒

[0140] 本发明涵盖了试剂盒,当执业医生使用时,所述试剂盒可以简化适当量的活性成分向患者的给药。

[0141] 本发明典型的试剂盒包括本文所提供的化合物的单位剂量形式,或其可药用的固体形式或前药,和第二活性成分的单位剂量形式。第二活性成分的实例包括但不限于本文中所列的那些。

[0142] 本发明的试剂盒还可以包含用于施用所述活性成分的装置。这些装置的实例包括但不限于注射器、滴注袋(drip bags)、贴片和吸入器。

[0143] 本发明的试剂盒还可以包含可以用于给与一种或多种活性成分的可药用的载体。例如,如果活性成分是以必须复原以用于肠胃外给药的固体形式提供的,则所述试剂盒可以包括适合载体的密封容器,其中所述活性成分可以溶解以形成适合于肠胃外给药的不含颗粒的无菌溶液。可药用的载体的实例包括但不限于注射用水USP;水性载体,例如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液以及乳酸林格氏注射液;水溶性载体,例如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水载体,例如但不限于玉米油、棉花生油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苄酯。

#### [0144] 5. 实施例

[0145] 通过以下非限制性实施例说明了本发明的某些实施方式。本申请并入了美国专利第6,962,940号的全部内容作为参考,包括其中所提供的实施例。

[0146] 5.1实施例1:2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰乙基]-4-乙酰氨基异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0147] 将1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰乙胺(1.0g,3.7mmol)和3-乙酰胺基邻苯二甲酸酐(751mg,3.66mmol)在乙酸(20mL)中的搅拌溶液回流加热15h。真空下除去溶剂以获得油状物。所得油状物通过色谱法获得产物,其为黄色固体(1.0g,产率为59%):mp,144°C;<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ:1.47(t,J=7.0Hz,3H,CH<sub>3</sub>),2.26(s,3H,CH<sub>3</sub>),2.88(s,3H,CH<sub>3</sub>),3.75(dd,J=4.4,14.3Hz,1H,CH),3.85(s,3H,CH<sub>3</sub>),4.11(q,J=7Hz,2H,CH<sub>2</sub>),5.87(dd,J=4.3,10.5Hz,1H,NCH),6.82–6.86(m,1H,Ar),7.09–7.11(m,2H,Ar),7.47(d,J=7Hz,1H,Ar),7.64(t,J=8Hz,1H,Ar),8.74(d,J=8Hz,1H,Ar),9.49(br s,1H,NH);<sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ:14.61,24.85,41.54,48.44,54.34,55.85,64.43,111.37,112.34,115.04,118.11,120.21,124.85,129.17,130.96,136.01,137.52,148.54,149.65,167.38,169.09,169.40;对C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>0</sub><sub>7</sub>S的分析计算值:C,57.38;H,5.25;N,6.08.实验值:C,57.31;H,5.34;N,5.83。

[0148] 5.2实施例2:(+)-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰乙基]-4-乙酰氨基异吲哚啉-1,3-二酮的合成

[0149] 3-氨基邻苯二甲酸的制备

[0150] 将10%Pd/C(2.5g)、3-硝酞酸(75.0g,355mmol)和乙醇(1.5L)在氮气气氛下装入2.5L帕尔氢化器(Parr hydrogenator)。将氢气通入所述反应容器直至达到55psi。将氢气压力维持在50至55psi之间,将所述混合物振荡13小时。释放氢气并用氮气吹扫混合物3次。通过硅藻土床层过滤所述混悬液并用甲醇漂洗。真空浓缩滤液。将所得固体在乙醚中再浆化并通过真空过滤分离。将固体真空干燥至恒重,从而得到54g(产率为84%)3-氨基邻苯二甲酸,其为黄色产物。<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:3.17(s,2H),6.67(d,1H),6.82(d,1H),7.17(t,1H),8–10(br,s,2H);<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:112.00,115.32,118.20,131.28,135.86,148.82,169.15,170.09。

[0151] 3-乙酰胺基邻苯二甲酸酐的制备

[0152] 将1L的三颈圆底烧瓶装配上机械搅拌器、温度计和冷凝器,并装入3-氨基邻苯二甲酸(108g,596mmol)和乙酸酐(550mL)。将反应混合物加热回流3小时并冷却至约25°C,并进一步冷却至0–5°C再保持1小时。通过真空过滤收集结晶固体并用乙醚清洗。在环境温度

下将固体产物真空干燥至恒重,从而得到75g(产率为61%)3-乙酰氨基邻苯二甲酸酐,其为白色产物。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ:2.21(s,3H),7.76(d,1H),7.94(t,1H),8.42(d,1H),9.84(s,1H)。

[0153] 2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-(甲基磺酰基)-乙-2-基胺的拆分

[0154] 3L的三颈圆底烧瓶装配机械搅拌器、温度计和冷凝器,并装入2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-(甲基磺酰基)-乙-2-基胺(137.0g,500mmol)、N-乙酰-L-亮氨酸(52g,300mmol)和甲醇(1.0L)。将搅拌浆液加热回流1小时。使搅拌混合物冷却至环境温度并在环境温度下再继续搅拌3小时。过滤浆液并用甲醇(250L)清洗。空气干燥固体,然后在环境温度下真空干燥至恒重,从而得到109.5g(产率为98%)粗产物(85.8%ee)。将粗制固体(55.0g)和甲醇(440mL)回流1小时,冷却至室温并在环境温度下再搅拌3小时。过滤浆液并用甲醇(200mL)清洗滤饼。空气干燥固体,然后在30°C真空干燥至恒重,从而得到49.6g(回收率为90%)的(S)-2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-(甲基磺酰基)-乙-2-基胺-N-乙酰-L-亮氨酸盐(98.4%ee)。手性HPLC(1/99EtOH/20mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>@pH7.0,Ultron Chiral ES-OVS,得自Agilent Technologies,150mm×4.6mm,0.5mL/分钟,@240nm):18.4分钟(S-异构体,99.2%),25.5分钟(R-异构体,0.8%)。

[0155] 化合物A的制备

[0156] 500mL的三颈圆底烧瓶装配机械搅拌器、温度计和冷凝器。向反应容器中装入(S)-2-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-1-(甲基磺酰基)-乙-2-基胺-N-乙酰-L-亮氨酸盐(25g,56mmol,98%ee)、3-乙酰氨基邻苯二甲酸酐(12.1g,58.8mmol)和冰醋酸(250mL)。将混合物回流过夜,然后冷却至<50°C。真空下除去溶剂,并将残余物在乙酸乙酯中溶解。用水(250mL×2)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(250mL×2)、盐水(250mL×2)清洗所得溶液并在硫酸钠上干燥。真空蒸发溶剂,并从含有乙醇(150mL)和丙酮(75mL)的二元溶剂中重结晶残余物。通过真空过滤分离所述固体并用乙醇(100mL×2)清洗。在60°C将产物真空干燥至恒重,从而得到19.4g(产率为75%)S-[2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲基磺酰基乙基]-4-乙酰氨基异吲哚啉-1,3-二酮}(98%ee)。手性HPLC(15/85EtOH/20mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>@pH5,Ultron Chiral ES-OVS,得自Agilent Technology,150mm×4.6mm,0.4mL/min,@240nm):25.4min(S-异构体,98.7%),29.5min(R-异构体,1.2%)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)δ:1.47(t,3H),2.26(s,3H),2.87(s,3H),3.68-3.75(dd,1H),3.85(s,3H),4.07-4.15(q,2H),4.51-4.61(dd,1H),5.84-5.90(dd,1H),6.82-8.77(m,6H),9.46(s,1H);<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)δ:14.66,24.92,41.61,48.53,54.46,55.91,64.51,111.44,112.40,115.10,118.20,120.28,124.94,129.22,131.02,136.09,137.60,148.62,149.74,167.46,169.14,169.48。

[0157] 可以在本文所提供的剂量形式中使用化合物A的具体的多晶型固体形式,如美国专利公开第2008/0234359号中所述的。

[0158] 5.3实施例3:环丙羧酸{2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基-苯基)-2-甲烷-磺酰基-乙基]-3-氧-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}-酰胺的合成

[0159] 2-甲基-6-硝基苯甲酸甲酯的制备

[0160] 在约20-25°C,在氮气下将2-甲基-6-硝基苯甲酸(300.0g,1.66摩尔,得自Acros Organics,Morris Plains,NJ)和原乙酸三甲酯(298.3g,2.48摩尔,得自Aldrich Chemicals,Milwaukee,WI)的混合物装入到3L三颈烧瓶中。将反应混合物逐渐加热,并且将

反应期间产生的低沸点组分馏出至95–100°C的内部温度。2小时后,将反应混合物在1–2小时冷却至20–25°C。在1.0–1.5小时内将庚烷(1.50L,得自aldrich Chemicals)加入所述反应混合物中后,当变混浊时,用2–甲基–6–硝基苯甲酸甲酯(0.5g)种入所述反应混合物。在0.5–1小时内将混悬液冷却至0–5°C,并在0–5°C再保持1.5–2小时。通过真空过滤收集固体,用庚烷(3×300mL)清洗,并在30–35°C在100–120托的真空度下在托盘中干燥至恒重。基于300.0g的2–甲基–6–硝基苯甲酸,2–甲基–6–硝基苯甲酸甲酯的产率为292.0g(91%)。基于峰面积百分比通过HPLC测量,发现所述产物的纯度>99%,并且通过卡尔费舍尔滴定测量,其含水量<0.1%。

[0161] 2–溴甲基–6–硝基苯甲酸甲酯的制备

[0162] 在约20–25°C,在氮气下将2–甲基–6–硝基苯甲酸甲酯(200.0g,1.02摩尔,先前制备得到)、1,3–二溴–5,5–二甲基海因(DBH,162.0g,0.57摩尔,得自Aldrich Chemicals)和乙酸甲酯(1.20L,得自Aldrich Chemicals)的混合物装入到3L三颈烧瓶中。在将反应混合物回流0.5–1小时后,在15–30分钟内加入2,2’–偶氮二异丁腈(AIBN,8.6g,52mmol,得自Aldrich Chemicals)在100mL乙酸甲酯中的溶液。将反应混合物回流6.5–8小时,直至未反应的2–甲基–6–硝基苯甲酸酯的量小于5–10%。将反应混合物冷却至15–18°C,并在15–18°C保持50–60分钟。过滤所述固体,用冷(即5–10°C)乙酸甲酯(2×100mL)清洗,直至所述固体中残留的2–溴甲基–6–硝基苯甲酸甲酯小于3%。随后,将庚烷(1.00L)加入所述滤液,然后用2%的盐水(2×500mL)和去离子水(1–2×500mL)清洗上层有机相直至根据HPLC测量的未反应的5,5–二甲基海因小于0.5%(210nm处的峰面积)。减压浓缩所述溶液以除去约1.80–1.90L的乙酸甲酯,然后加入甲基叔丁基醚(MTBE,300mL)。反应混合物在65–70°C回流10–15分钟后,将所述溶液在0.5–1小时内冷却至50–55°C并在45–50°C种入500mg2–溴甲基–6–硝基苯甲酸甲酯。将该混悬液冷却至20–25°C并在20–25°C保持2–3小时。通过过滤收集固体,用5–10°C的庚烷和MTBE的1:2的体积比的冷混合物清洗(2×100mL),并在20–25°C在100–120托的真空度下干燥至恒重。基于200.0g的2–甲基–6–硝基苯甲酸甲酯的进料量,2–溴甲基–6–硝基苯甲酸甲酯的产率为185.2g(66%)。基于峰面积百分比通过HPLC测量,发现所述产物的纯度>98%,并通过卡尔费舍尔滴定测量,其含水量<0.1%。

[0163] (1S)–1–(3–乙氧基–4–甲氧基苯基)–2–甲基磺酰基–乙胺的制备

[0164] 在将(1S)–1–(3–乙氧基–4–甲氧基苯基)–2–甲基磺酰基–乙胺N–乙酰–L–亮氨酸盐(1.10kg,2.46摩尔)、去离子水(4.40L)和二氯甲烷(DCM,5.50L)的混合物加入反应容器后,在15–25°C在约5分钟内将氢氧化钠(196.0g,4.90摩尔)在1.00L去离子水中的溶液加入反应容器。将所得混合物在15–25°C搅拌至少10分钟,然后使水相和有机相分离。上层水相的pH保持在或调节至pH13–14。实施相分离,并且用DCM(2×4.4L)萃取上层水相。在整个萃取过程中,水相的pH保持在13–14。合并DCM萃取液,并用去离子水(3.3L)清洗直至水相的pH达到11或更小。在35°C以下,真空除去DCM。残余固体的含水量应<0.1%w/w,如通过卡尔费舍尔滴定所测量的。将残余固体与更多DCM共沸干燥。将所述固体在30–35°C真空干燥至恒重,以得到(1S)–1–(3–乙氧基–4–甲氧基苯基)–2–甲烷磺酰基–乙胺,其为白色粉末(639.0–672.0g,产率为95–100%)。

[0165] (1S)–7–硝基–2–[1–(3–乙氧基–4–甲氧基苯基)–2–(甲基磺酰基)乙基]异吲哚啉–1–酮的制备

[0166] 通过以下程序制备(1S)-7-硝基-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]异吲哚啉-1-酮。在室温下,在氮气下将2-溴甲基-6-硝基苯甲酸甲酯(100.0g,365mmol,先前在实施例5.7.2中制备)、(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(104.7g,383mmol,先前在实施例5.7.3中制备)、碳酸氢钠(67.5g,8.03摩尔,得自Aldrich Chemicals)和二甲基甲酰胺(500mL)的混合物加入到1L三颈烧瓶中。将反应混合物逐渐加热到内部温度70-75°C,保持2小时直至未反应的2-溴甲基-6-硝基苯甲酸甲酯小于<2%。将反应混合物逐渐加热到内部温度95-100°C,保持18小时。将反应混合物冷却至20-25°C,并转移至1L加料漏斗。将纯水(1500mL)加入到5L三颈烧瓶中,然后在室温下将加料漏斗中的反应混合物在1-2小时内加入到5L三颈烧瓶中的水中,保持内部温度低于30°C。将反应混合物在室温下搅拌2小时。真空过滤所述固体,用水(3×300mL)和甲醇(2×400mL)清洗,然后加入到2L三颈烧瓶中,随后加入甲醇(1000mL)。将混合物回流1小时。将混合物冷却至室温。通过真空过滤收集所述固体,用200mL甲醇(2体积)清洗,并在40-45°C下在100-120托的真空下干燥至恒重。基于100.0g的2-溴甲基-6-硝基苯甲酸甲酯的进料量,(1S)-7-硝基-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]异吲哚啉-1-酮的产率为123.0g(78%)。基于峰面积百分比通过HPLC测量,发现所述产物的纯度>99%,并且通过卡尔费舍尔滴定测量,其含水量<0.1%。

[0167] (1S)-7-硝基-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]异吲哚啉-1-酮的替代制备

[0168] 还通过以下程序制备了(1S)-7-硝基-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]异吲哚啉-1-酮。在室温下,将2-溴甲基-6-硝基苯甲酸甲酯(100.0g,365mmol,先前在实施例5.7.2中制备)、(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-甲烷磺酰基乙胺(104.7g,383mmol,先前在实施例5.7.3中制备)和碳酸钾粉末(100.8g,730mmol,得自Aldrich Chemicals)的混合物悬浮在乙腈(500mL)中。将反应混合物在81-83°C回流约2小时直至未反应的2-溴甲基-6-硝基苯甲酸甲酯小于2%。在反应混合物冷却至45-50°C后,在5-10分钟内加入甲醇(200mL)。将混合物冷却至20-25°C并搅拌2小时后,在0.5-1小时内加入去离子水(1.40L)并在20-25°C搅拌30分钟和在0-5°C搅拌1-2小时。过滤固体,用去离子水清洗(3×300mL),并干燥至含水量<10%,如通过卡尔费舍尔滴定所测量的。将固体悬浮在甲醇(750mL)中并回流1-1.5小时。在1.5-2小时内将混悬液冷却至0-5°C,并在0-5°C保持1-1.5小时。过滤所述固体,用0-5°C甲醇(2×200mL)和庚烷(200mL)清洗,然后在40-45°C真空干燥至恒重。基于100.0g的2-溴甲基-6-硝基苯甲酸甲酯的进料量,(1S)-7-硝基-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]异吲哚啉-1-酮的产率为148.0g(93%)。基于峰面积百分比通过HPLC测量,发现所述产物的纯度>99%,并且通过卡尔费舍尔滴定测量,其含水量<1.0%。

[0169] 化合物B的制备

[0170] 在室温下,在氮气下将(1S)-7-硝基-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]异吲哚啉-1-酮(60g,138mmol,先前在实施例5.7.5中制备)、10%Pd/C(50%湿度,2.4g,4wt%,得自Johnson Matthey, London, UK)、乙酸乙酯(780mL)的混合物加入到帕尔容器中。用氮气吹扫混合物三次并用氢气吹扫三次后,将所述反应混合物加热至40°C,然后停止加热。用压力在40-45psi之间的氢气搅拌反应混合物4-6小时直至羟胺中间体≤3%。将反

应混合物冷却至20–25°C。通过硅藻土床层(1英寸厚)过滤反应混合物,然后用乙酸乙酯(120mL)清洗床层。将滤液转移到装配有50mL加料漏斗的3L三颈烧瓶中。将N,N-二异丙基乙胺(29mL,165mmol)加入烧瓶中后,向加料漏斗中加入环丙基甲酰氯(cyclopropylcarbonyl chloride)(13.0mL,145mmol,得自Aldrich Chemicals)。在室温下,在内部温度低于30°C的条件下在1–2小时内加入环丙基甲酰氯。将反应混合物在室温下搅拌2–4小时。在加入庚烷(300mL)后,将反应混合物搅拌4–6小时。通过真空过滤收集所述固体,用2N HCl(2×300mL)、水(2×300mL)然后用庚烷(2×300mL)清洗。在40–45°C,在100–120托的真空下将粗产物干燥至恒重。基于60.0g的(1S)-7-硝基-2-[1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]异吲哚啉-1-酮的进料量,粗制化合物(1)的产率为58g(88%)。

[0171] 化合物B的重结晶

[0172] 在20–25°C,在氮气下将粗制化合物(1)(95.2g,先前在实施例5.7.6中制备)和四氢呋喃(THF,1.43L)的混合物加入到3L烧瓶中。将混悬液加热至60–65°C,直至达到溶解。在45–50°C过滤混悬液,并用95mL在45–55°C预热的THF漂洗所述固体。在常压下,在30–60分钟内馏出约950–1150mL THF后,在55–60°C,在5–10分钟内加入无水乙醇(950mL)。在常压下除去约350–400mL的溶剂直至内部温度上升到72–74°C。将所得混悬液在72–75°C回流30–60分钟,在1–2小时内冷却至20–25°C并在20–25°C再保持1–2小时。通过真空过滤收集所述固体,用无水乙醇(240–280mL)和庚烷(240–280mL)清洗,然后在50–55°C在130–140托的真空下在托盘中干燥至恒重。米白色晶体产物的产率为(88.0–91.0g,92–96%)。

[0173] 还可以根据美国专利公开第2010/0168475号中所述的方法制备本文所述的化合物,所述专利的公开内容以其全部作为参考并入本文。

[0174] 5.4实施例4:控释制剂1至3

[0175] 通过直接压缩将化合物A配制为500mg片剂中。载药量(drug loading)为10%。下列数据显示了用于胃滞留系统的可膨胀聚合物系统和控释固体制剂的释放曲线和吸水性的体外评价。

[0176]

制剂1	500 mg	%	制剂2	500 mg	%
化合物A	50	10	化合物A	50	10
POLYOX N-1105	180	36	CMC 7L2P	180	36
NaCl	75	15	NaCl	75	15
Chitopharm S	20	4	ChitoClear 3568	20	4
Protanal LF 200M	75	15	Protanal LF 200M	75	15
乳糖	62.5	12.5	乳糖	62.5	12.5
Ac-Di-Sol	35	7	Ac-Di-Sol	35	7
硬脂酸镁	2.5	0.5	硬脂酸镁	2.5	0.5
总计	500	100	总计	500	100

[0177]

制剂3	500 mg	%
化合物A	50	10
POLYOX 205	180	36
NaCl	75	15
ChitoClear 3568	20	4
Protanal LF 200M	75	15
乳糖	62.5	12.5
Ac-Di-Sol	35	7
硬脂酸镁	2.5	0.5
总计	500	100

[0178] 制剂1-3的药物释放曲线

[0179] 以100RPM使用USP I篮法,在900mL溶解介质(具有10mM NaAc的1%吐温80溶液, pH4.0)中进行药物从片剂中溶解的研究。片剂中药物含量为10%。图1中示出结果。

[0180] 制剂1-3的溶胀曲线

[0181] 通过重量增加百分比确定片剂制剂1-3的溶胀比。在37°C下使用Distek溶解系统在500mL具有10mM NaAc的溶液(pH4.0)中实施片剂吸水。

[0182]

制剂	重量增加%			
	1 小时	2 小时	4 小时	6 小时
1	148	222	315	409
2	165	248	358	320
3	162	258	389	508

[0183] 5.5实施例5:控释制剂4至7

[0184] 通过直接压缩将化合物A配制为500mg片剂。载药量为10%。下列数据显示了用于胃滞留系统的可膨胀聚合物系统和控释固体制剂的释放曲线和吸水性的体外评价。

[0185]

制剂 4	500 mg	%	制剂 5	500 mg	%
化合物 A	50	10	化合物 A	50	10
POLYOX N-12K	250	50	POLYOX N-12K	250	50
乳糖	57.5	11.5	乳糖	57.5	11.5
Protanal LF 200M	70	14	Protanal LF 200D	70	14
Natrosol L Pharm	70	14	Natrosol L Pharm	70	14
硬脂酸镁	2.5	0.5	硬脂酸镁	2.5	0.5
总计	500	100	总计	500	100

[0186]

制剂 6	500 mg	%	制剂 7	500 mg	%
化合物 A	50	10	化合物 A	50	10
POLYOX N-12K	250	50	POLYOX N-12K	180	36
乳糖	57.5	11.5	乳糖	57.5	11.5
Gelcarin GP 379	70	14	Chitopharm S	70	14
Natrosol L Pharm	70	14	Protanal LF 200D	70	14
硬脂酸镁	2.5	0.5	Natrosol L Pharm	70	14
总计	500	100	硬脂酸镁	2.5	0.5
			总计	500	100

[0187] 制剂4-7的药物释放曲线

[0188] 以100RPM使用USP I篮法,在900mL溶解介质(具有10mM NaAc的0.2%SLS,pH4.0)中进行药物从片剂中溶解的研究。图2中示出结果。

[0189] 制剂4-7的溶胀曲线

[0190] 通过重量增加百分比确定了片剂制剂4-7的溶胀比。在37°C下,使用Distek溶解系统在500mL具有0.01N HCl溶液的溶液中实施片剂的吸水。

制剂	重量增加%		
	1 小时	2 小时	6 小时
4	132	176	249
5	147	180	249
6	139	176	209
7	156	252	664

[0192] 5.6实施例6:控释制剂8至11

[0193] 通过直接压缩将化合物A配制为250mg片剂。载药量为20%。下列数据显示了用于胃滞留系统的可膨胀聚合物系统和控释固体制剂的释放曲线和吸水性的体外评价。

[0194]

制剂 8	250 mg	%	制剂 9	250 mg	%
化合物 A	50	20	化合物 A	50	20
POLYOX N-12K	82	32.8	POLYOX N-12K	85	34
NaCl 粉末	26	10.4	NaCl 粉末	30	12
Chitopharm M	30	12	Chitopharm S	33	13.2
Protanal LF 200M	21	8.4	Protanal LF 200M	19	7.6
Natrosol M Pharm	21	8.4	Natrosol G Pharm	32	12.8
Avicel PH-102	19	7.6	硬脂酸镁	1	0.4
硬脂酸镁	1	0.4	总计	250	100
总计	250	100			

[0195]

制剂 10	250 mg	%	制剂 11	250 mg	%
化合物 A	50	20	化合物 A	50	20
POLYOX N-12K	85	34	POLYOX N-12K	85	34
NaCl 粉末	30	12	NaCl 粉末	15	6
Eudragit E PO	33	13.2	Eudragit E PO	33	13.2
Protanal LF 200M	19	7.6	乳糖	20	8
Natrosol G Pharm	32	12.8	CMC 7LF	19	7.6
硬脂酸镁	1	0.4	Natrosol G Pharm	27	10.8
			硬脂酸镁	1	0.4
总计	250	100	总计	250	100

[0196] 制剂8-11的药物释放曲线

[0197] 以100RPM使用USP I篮法,在900mL溶解介质(具有10mM NaAc的0.2%SLS,pH4.0)中进行药物从片剂中溶解的研究。图3中示出结果。

[0198] 制剂8-11的溶胀曲线

[0199] 通过重量增加百分比确定了片剂制剂8-11的溶胀比。在37°C下,使用Distek溶解系统在500mL具有0.01N HCl溶液的溶液中实施片剂吸水。

[0200]	重量增加%		
	制剂	1 小时	2 小时
	8	197	252
	9	175	219
	10	175	164
	11	186	187

[0201] 5.7实施例7:控释制剂12至15

[0202] 以下所示的数据显示了制剂12至15的体外释放曲线,其是无溶胀作用的控释片剂。制剂12至15的组成为重量百分比。载药量为20%。

[0203]

制剂	12	13	14	15
化合物A	20	20	20	20
HPMC E5LV		20		
HPMC K100LV	30	10	30	
Kollidon SR				10
Polyox N-80				
Polyox1105				
MCC	49.5			
乳糖		49.5	49.5	69.5
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5

[0204] 制剂12-15的药物释放曲线

[0205] 以50RPM使用USP II桨法,在900mL溶解介质(具有10mM NaAc的0.2%SLS,pH4.0)中

进行药物从片剂中溶解的研究。图4中示出结果。

[0206] 5.8实施例8:控释制剂16至21

[0207] 以下所示的数据显示了制剂16至21的体外释放曲线,其是无溶胀作用的控释片剂。制剂16至21的组成为重量百分比。载药量为20%。

制剂	16	17	18	19	20	21
化合物 A	20	20	20	20	10	10
HPMC E5LV	10				20	
HPMC K100LV	20				10	30
Kollidon SR				20		
Polyox N-80		20				
Polyox 1105		10	30			
MCC						
乳糖	49.5	49.5	49.5	59.5	59.5	59.5
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0210] 制剂16-21的药物释放曲线

[0211] 以50RPM使用USP II浆法,在900mL溶解介质(具有10mM NaAc的0.2%SLS,pH4.0)中进行药物从片剂中溶解的研究。图5中显示了结果。

[0212] 5.9实施例9:其他控释制剂

[0213] 下表提供了化合物A的其他制剂,它们是根据本文所述的方法制备的并测试了重量增加百分比和药物释放百分比。

制剂	#28	#29	#30	#31	#32	#33
化合物 A	20	20	20	20	20	20
Polyox	34 <sup>a</sup>	34 <sup>a</sup>	32.8 <sup>a</sup>	30.4 <sup>b</sup>	30.4 <sup>b</sup>	34.4 <sup>b</sup>
NaCl 粉末	12	6	10.4	8.8	8.8	
Chitopharm M	13.2	13.2	12	13.2	13.2	13.2
Protanal LF200M	7.6		8.4	7.6		9.2
Natrosol	12.8 <sup>c</sup>	10.8 <sup>d</sup>	8.4 <sup>d</sup>	12 <sup>d</sup>	12 <sup>d</sup>	9.2 <sup>d</sup>
填充剂		8 <sup>e</sup>	7.6 <sup>f</sup>	7.6 <sup>f</sup>	7.6 <sup>f</sup>	13.6 <sup>e</sup>
CMC 7LF		7.6			7.6	
硬脂酸镁	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

[0215] a:Polyox N-12K b:Polyox301

[0216] c:Natrosol L d:Natrosol M

[0217] e:乳糖 f:Avicel

[0218]

制剂	#34	#35	#36	#37	#38	#39
化合物A	20	20	20	20	20	20
Polyox	34 <sup>a</sup>	33.2 <sup>a</sup>	33.2 <sup>a</sup>	33.2 <sup>a</sup>	30.4 <sup>b</sup>	34.4 <sup>c</sup>
NaCl粉末	12	6	6	6	8.8	
Chitopharm	13.2 <sup>d</sup>	13.2 <sup>e</sup>				

Protanal LF200M	7.6		7.2			9.2
Natrosol	12.8 <sup>f</sup>	8 <sup>g</sup>	8 <sup>g</sup>	8 <sup>g</sup>	12 <sup>g</sup>	9.2 <sup>g</sup>
填充剂		8 <sup>h</sup>	8 <sup>h</sup>	8 <sup>h</sup>	7.6 <sup>h</sup>	13.6 <sup>h</sup>
CMC7LF		7.2		7.2	7.6	
表面活性剂		4 <sup>i</sup>	4 <sup>j</sup>	4 <sup>j</sup>		
硬脂酸镁	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

[0219] a:Polyox N-12K b:Polyox N-205G

[0220] c:Polyox N-1105 d:Chitopharm S

[0221] e:Chitopharm M f:Natrosol G

[0222] g:Natrosol M h:乳糖

[0223] i:SLS j:Pluronic F108

数据	#28	#29	#30	#31	#32	#33	#34	#35	#36	#37	#38	#39
重量增加% (2 小时)	241	217	252	313	273	296	219	213	245	258	216	285
释放% (8 小时)	43	50	49	22	22	16	42	41	36	61	48	50
释放% (24 小时)	76	82	82	68	68	54	80	66	64	80	65	69

制剂	#40	#41	#42	#43	#44	#45
化合物 A	20	20	20	20	20	20
Polyox N-K12	34	34	34	34	34	34
NaCl 粉末	12	12	12	6	6	6
Eudragit	13.2 <sup>a</sup>	13.2 <sup>b</sup>	13.2 <sup>c</sup>	13.2 <sup>a</sup>	13.2 <sup>b</sup>	13.2 <sup>c</sup>
Protanal LF200M	7.6	7.6	7.6			
Natrosol G	12.8	12.8	12.8	10.8	10.8	10.8
乳糖				8	8	8
CMC 7LF				7.6	7.6	7.6
硬脂酸镁	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

[0226] a:Eudragit RLPO b:Eudragit RSPO c:Eudragit EPO

[0227]

制剂	#46	#47	#48	#49	#50	#51
化合物A	20	20	20	20	20	20
Polyox N-K12	50	50	50	50	50	36
Chitopharm S	14					14
Protanal		14 <sup>a</sup>	14 <sup>b</sup>			14 <sup>b</sup>
Natrosol L	14	14	14	14	14	14
Gelcarin				14 <sup>a</sup>	14 <sup>d</sup>	
乳糖	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5	11.5

硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[0228] a:Protanal LF200D      b:Protanal LF200M

[0229] c:Gelcarin379      d:Gelcarin209

数据	#40	#41	#42	#43	#44	#45	#46	#47	#48	#49	#50	#51
重量增加% (2 小时, HCl)	175	173	164	181	188	187	147	176	180	176	175	252
重量增加% (6 小时, HCl)	115	102	143	150	150	149	113	249	249	209	142	664
释放% (8 小时)	55	60	54	47	32	33	28	33	37	39	44	18
释放% (24 小时)	95	92	100	79	54	61	67	86	83	94	94	36

[0231]

制剂	#52	#53	#54	#55	#56	#57
化合物A	10	10	10	10	10	10
Polyox N-10	13.5	13.5	13.5	13.5		15.5
Polyox N-1105	36	36	36	60	36	37
Soluplus					13.5	
NaCl	10	10	10	10	10	10
Chitopharm S	6	6	6		6	3
Protanal	18 <sup>a</sup>	18 <sup>b</sup>	12 <sup>b</sup>		18 <sup>b</sup>	
柠檬酸			6			
Gelcarin						18
Avicel PH102	6	6	6	6	6	6
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0232] a:Protanal LF200M b:Protanal LF120M

制剂	#58	#59	#60	#61	#62	#63
化合物 A	10	10	10	10	10	10
Polyox N-12K	40	40	40	40	40	40
NaCl	15	15	15	15	15	15
Chitopharm S					10	10
Chitoclear	10 <sup>a</sup>	10 <sup>b</sup>	10 <sup>c</sup>	10 <sup>d</sup>		
Protanal LF200M	16	16	16	16	16	6
Gelcarin GP379						10
Avicel PH102	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
Ac-Di-Sol	3	3	3	3	3	3
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0234] a:Chitoclear3568      b:Chitoclear2832

[0235] c:Chitoclear3504      d:Chitoclear3548

[0236]

数据	#52	#53	#54	#55	#56	#57	#58	#59	#60	#61	#62	#63
重量增加% (2 小时, pH 4)	188	195	148	134	194	173	273	233	257	265	210	200
重量增加% (6 小时, pH 4)	410	411	171	94	428	265	621	554	609	590	459	362
释放% (8 小时)	42	41	59	60	33	31	9	18	15	16	17	16
释放% (24 小时)	78	76	95	89	65	86	20	43	39	38	45	32

[0237]

制剂	#64	#65	#66	#67	#68	#69
化合物A	10	10	10	10	10	10
Polyox N-1105	36		36			
NaCl	15	15	15	15	15	15
Chitopharm S			4			
Chitoclear3568	4	4		4	4	4
Protanal	15	15	15	15	15	15
溶胀剂		36 <sup>a</sup>		36 <sup>b</sup>	36 <sup>c</sup>	36 <sup>d</sup>

[0238]

乳糖	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
Ac-Di-Sol	7	7	7	7	7	7
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0239] a:Natrosol M b:CMC7L2P

[0240] c:Polyox205 d:Natrosol G

[0241]

制剂	#70	#71	#72	#73	#74	#75
化合物A	10	10	10	10	10	10
Eudragit					12 <sup>a</sup>	12 <sup>b</sup>
Polyox N-1105	38	38				
Polyox N-12K					38	38
NaCl	12	12	12	12	4	4
Chitoclear3568	4	4	4	4		
Protanal	10	10	10	10		
溶胀剂			38 <sup>c</sup>	38 <sup>d</sup>	13.5 <sup>e</sup>	13.5 <sup>e</sup>
Primojel	10					
乳糖	15.5	16	15.5	15.5	12	12
Ac-Di-Sol		10	10	10	10	10
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0242] a:Eudragit EPO b:Eudragit E100

[0243] c:CMC7LF d:Natrosol G e:CMC7L2P

[0244]

数据	#64	#65	#66	#67	#68	#69	#70	#71	#72	#73	#74	#75
重量增加% (2 小时, pH 4)	261	260	223	250	257	237	233	226	225	214	204	170
重量增加% (6 小时, pH 4)	517	567	409	320	508	439	422	461	250	431	380	172
释放% (8 小时)	21	13	33	60	25	24	26	14	57	20	16	40
释放% (24 小时)	59	41	67	88	68	55	60	43	81	69	61	88

[0245]

制剂	#76	#77	#78	#79	#80	#81
化合物A	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
Polyox N-1105	36	18		39		10
NaCl	15	15	15	15	14	14
Chitoclear3568	4	4	4	15	4	
Protanal	15	15	15	4	7.2	
溶胀剂		18 <sup>a</sup>	36 <sup>a</sup>		42.8 <sup>b</sup>	32 <sup>a</sup>
Eudragit EPO						10
乳糖	15.8	15.8	15.8	15.8	14.8	14.8
Ac-Di-Sol	7	7	7	7	10	12
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0246] a:CMC7L2P b:CMC7LF

[0247]

制剂	#82	#83	#84	#85	#86	#87
化合物A	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
Polyox N-1105			36	28		25.1
Polyox(other)	33.6 <sup>a</sup>		14 <sup>b</sup>	15.6 <sup>b</sup>	10.7 <sup>c</sup>	
NaCl	14	14	14	14	14.4	14
Chitopharm S	5.2	4	4	3.2	5.3	3.2
Protanal	12 <sup>d</sup>	6.8 <sup>d</sup>	12 <sup>d</sup>		17.1 <sup>e</sup>	
溶胀剂		44 <sup>f</sup>		16 <sup>g</sup>		14.5 <sup>g</sup>
乳糖	16	14	12.8	16	18.7	18
MCC					18.7	18
柠檬酸					8	
崩解剂	12 <sup>h</sup>	10 <sup>i</sup>				
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

- [0248] a:Polyox N80                    b:Polyox N10  
 [0249] c:Polyox N12K                    d:Protanal LF200M  
 [0250] e:Protanal LF120M                f:CMC7L2P  
 [0251] g:卡拉胶209                    h:Primo jel                    i:Ac-Di-Sol  
 [0252]

数据	#76	#77	#78	#79	#80	#81	#82	#83	#84	#85	#86	#87
重量增加% (2 小时, pH 4)	226	233	235	204	234	199	179	214	196	179	162	173
重量增加% (6 小时, pH 4)	459	432	405	408	323	170	376	192	338	239	228	316
释放% (8 小时)	17	37	39	9	34	27	33	78	31	49	62	20
释放% (24 小时)	48	62	51	16	52	75	68	89	80	95	89	52

制剂	#88	#89	#90	#91	#92	#93
化合物 A	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7	6.7
Polyox N-750					20	10
Polyox (other)			14.4 <sup>a</sup>	20 <sup>b</sup>		10 <sup>c</sup>
NaCl	14	14	14	15	15	15
Chitopharm S	4					
Chitoclear 3568		4		5	5	5
Protanal LF200M	6.8	12		5	5	5
溶胀剂	26.7 <sup>d</sup>		14.4 <sup>e</sup>			
乳糖	14	14.4	16	47.8	47.8	47.8
MCC	16	14.4	16			
Ac-Di-Sol	10	10	10			
硬脂酸镁	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

- [0254] a:Polyox N12K                    b:Polyox N-1105                    c:Polyox N10  
 [0255] d:CMC7L2P                        e:卡拉胶379

数据	#88	#89	#90	#91	#92	#93
重量增加% (2 小时, pH 4)	211	255	122	170	--	--
重量增加% (6 小时, pH 4)	205	403	62	335	--	--
释放% (8 小时)	62	46	65	12	12	12
释放% (24 小时)	77	65	82	21	23	22

- [0257] 5.10实施例10:双层片剂制剂  
 [0258] 制备了双层片剂以实现脉冲药物释放和/或立即释放并接着控释。为双层片剂制备了具有控释层的立即释放层。如下所述制备该双层片剂:将胃滞留部分(750mg)加载到模

具中并手工压制;在其顶部加载100mg快速释放层(表1);使用Carver挤压机压制。

[0259] 表1:快速释放层的配方

[0260]

化合物A	10.0
微晶纤维素	26.25
乳糖一水合物	60.0
交联羧甲纤维素钠	3.0
硬脂酸镁	0.75
总计	100

[0261] 图18中显示了双层片剂相对于50mg片剂在3000lb力作用下的释放曲线。

[0262] 5.11实施例11:胃滞留双层片剂制剂

[0263] 制备了双层片剂以将胃滞留能力和延长的释放曲线合并在一个单位剂量中。制剂13、14和16分别用作延长释放层。如下表2中所示,提供了胃滞留层的配方。如下所述制备了双层片剂:将胃滞留部分(500mg)加载到模具中并手工压制;在其顶部加载250mg延长释放层(例如,制剂13、14或16);使用Carver挤压机压制。

[0264] 表2:胃滞留层的配方

[0265]

Polyox1105	16
NaCl粉末	16
Chitoclear3568	12
Protanal LF200M	12
Avicel PH-102	43.5
硬脂酸镁	0.5
总计(%)	100

[0266] 如制剂94、95和96所示(表3),制备了双层胃滞留片剂。图19中显示了双层片剂的释放曲线。

[0267] 表3:双层胃滞留片剂的配方

[0268]

制剂#	ER层(250mg)	GR层(500mg)
94	13	217
95	14	217
96	16	217

[0269] 尽管已相对于特定实施方式说明了本发明,但对于本领域技术人员显而易见的是在不背离权利要求中所限定的本发明的精神和范围的情况下可以进行多种变化和改变。意在这些改变包括在所附权利要求的范围内。

[0270] 本文列举的每篇美国专利、美国专利申请公开、外国专利和外国公开的专利申请以其全部内容并入本文作为参考。

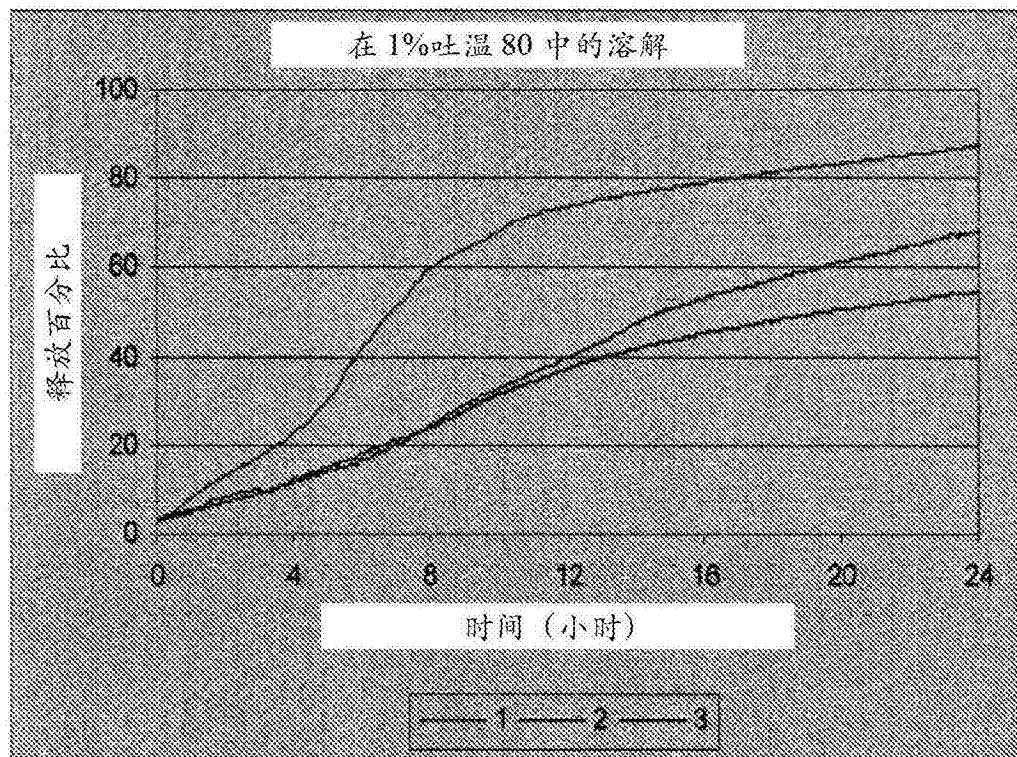


图1

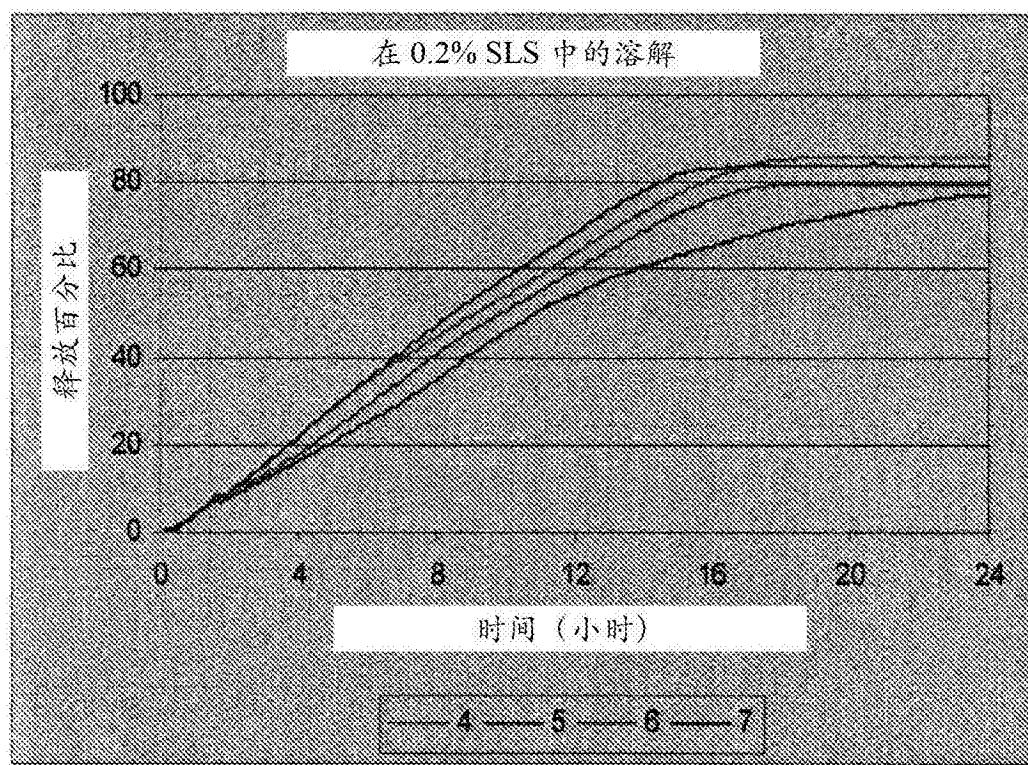


图2

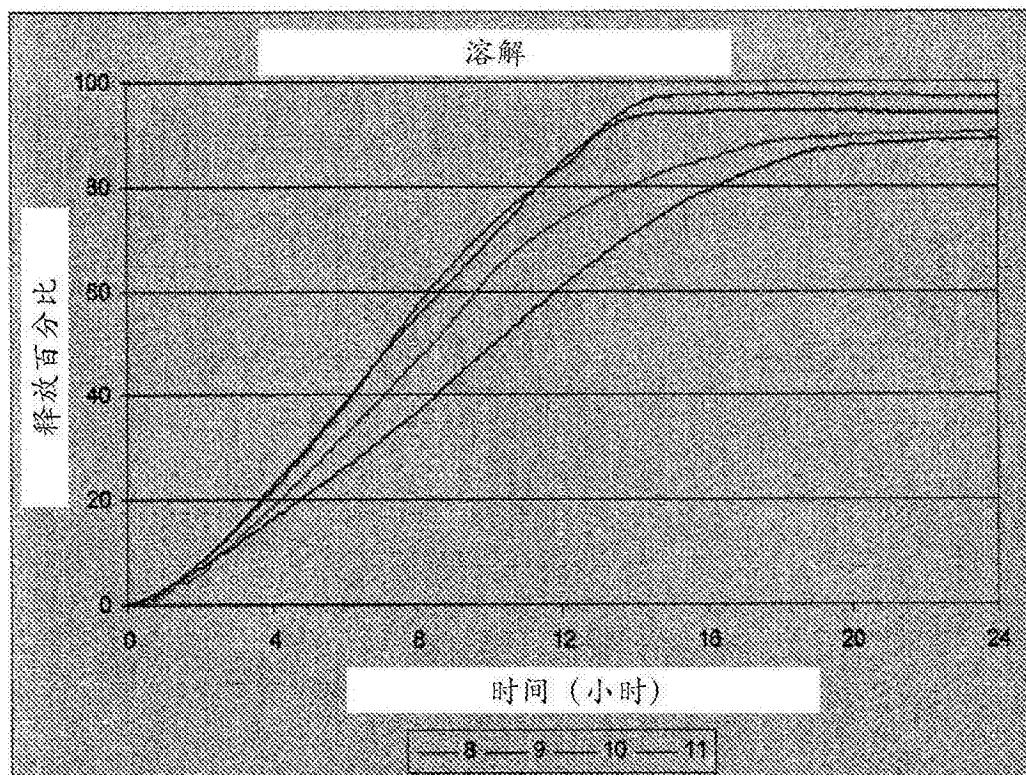


图3

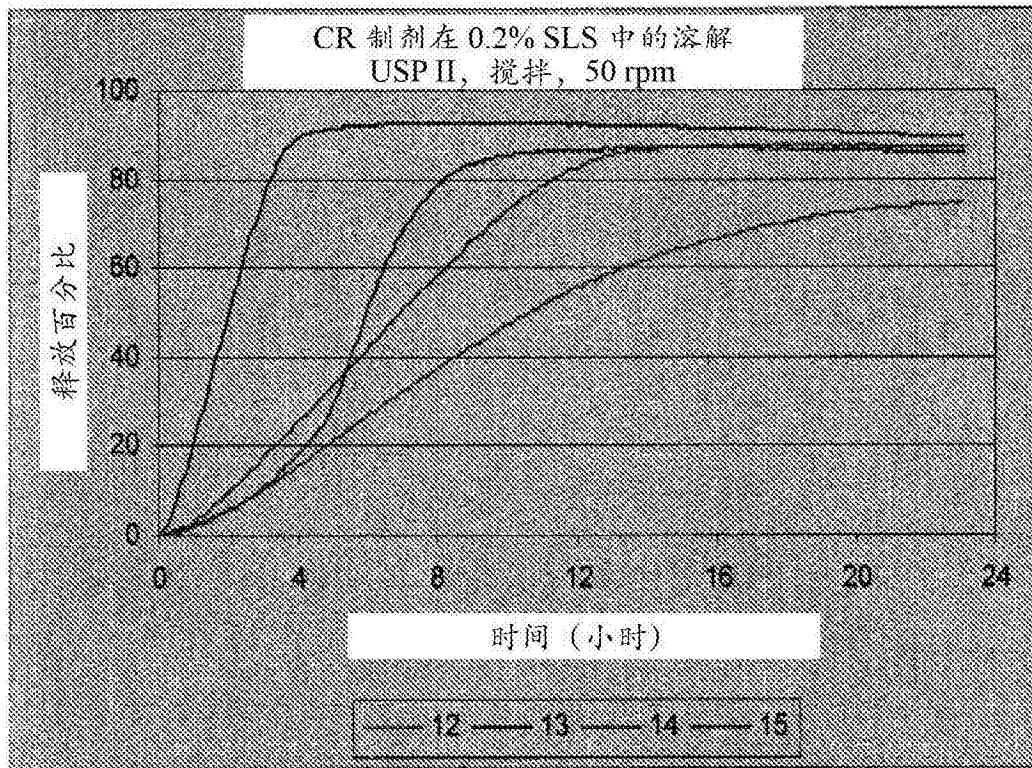


图4

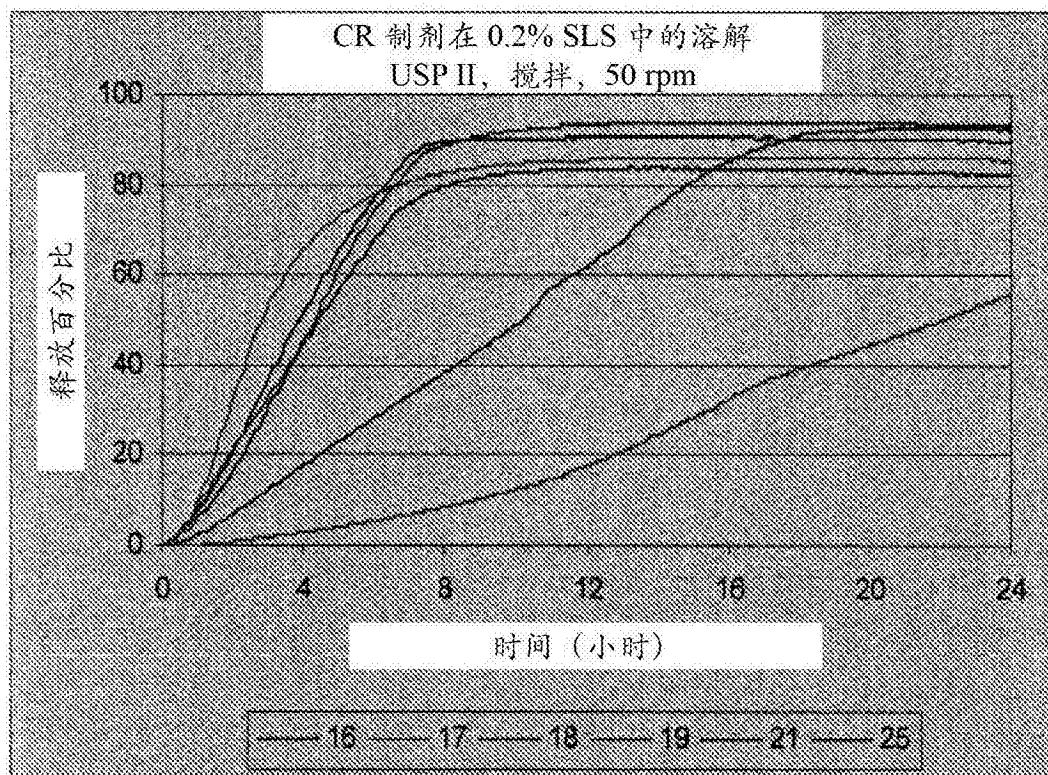


图5

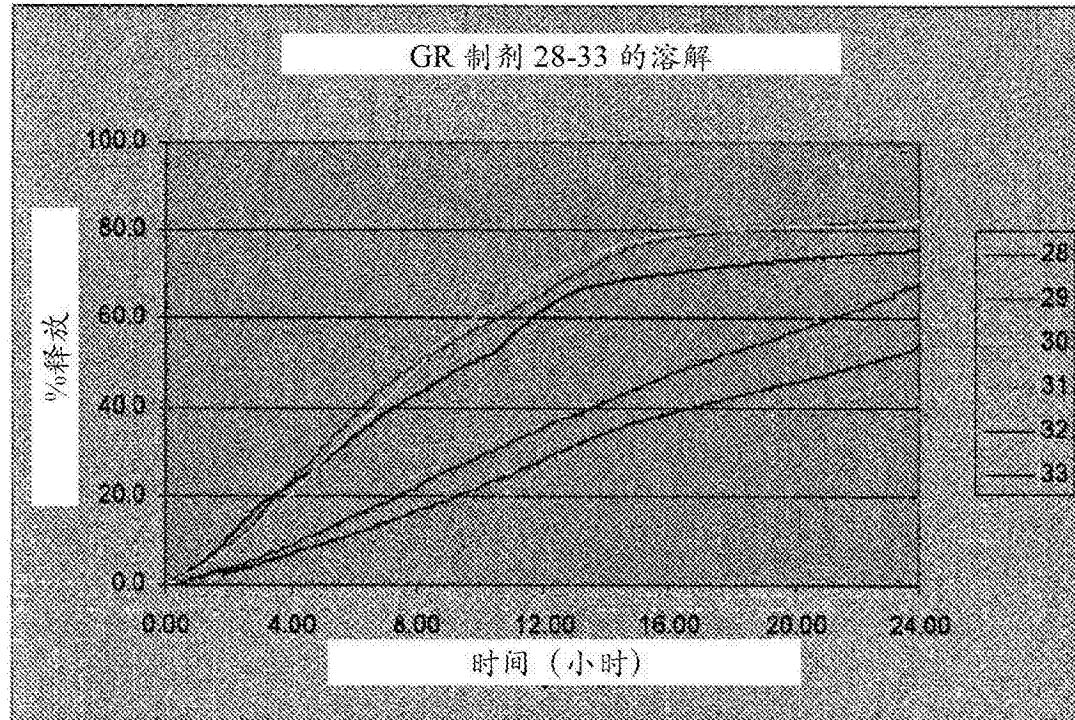


图6

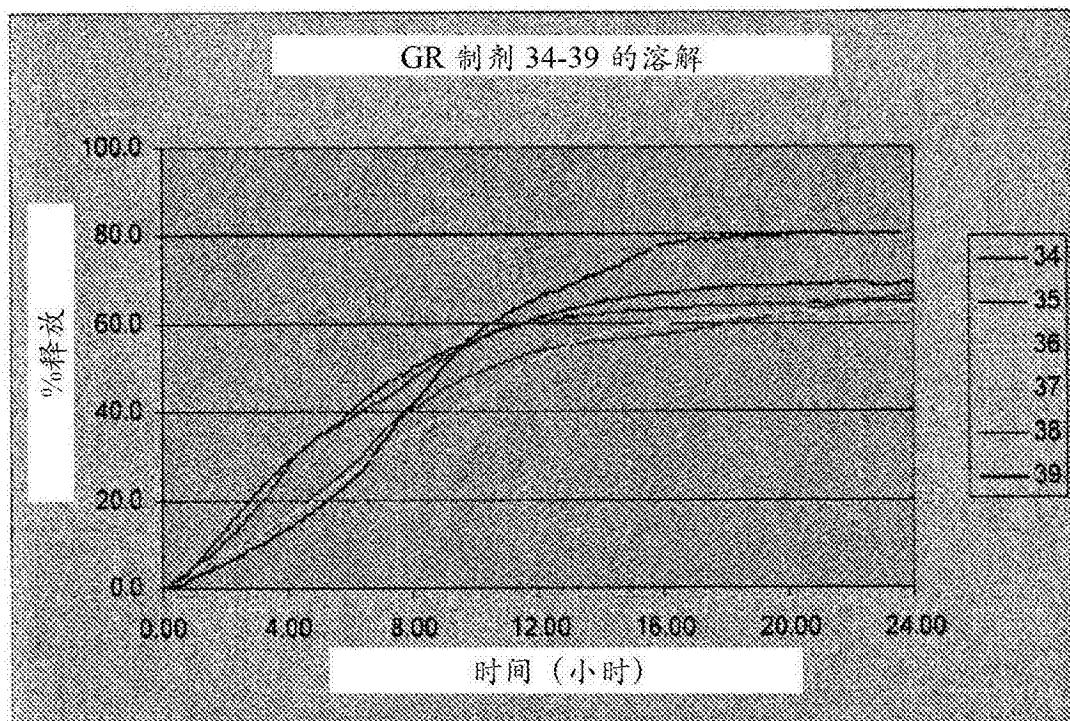


图7

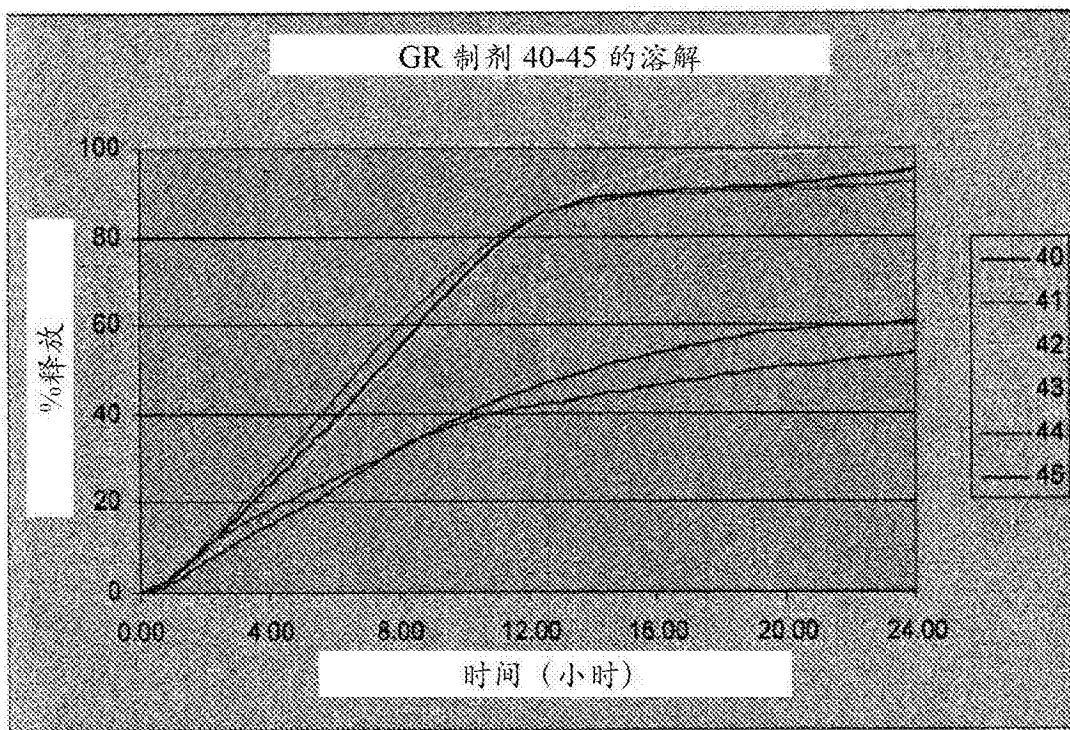


图8

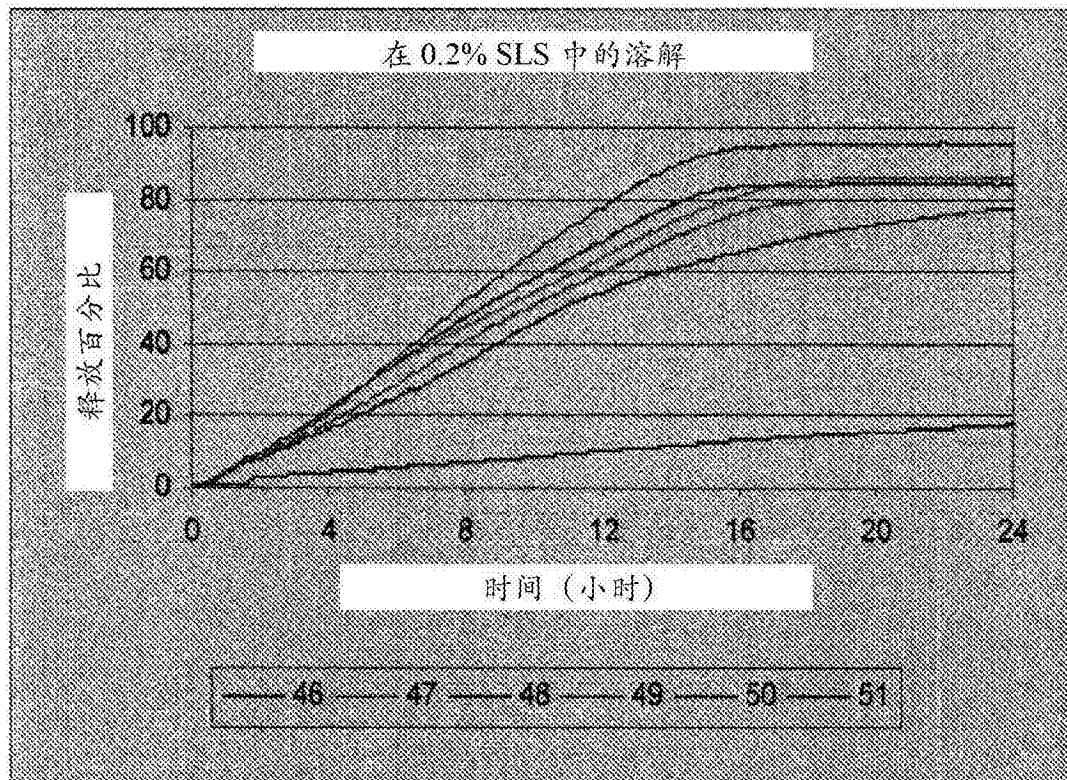


图9

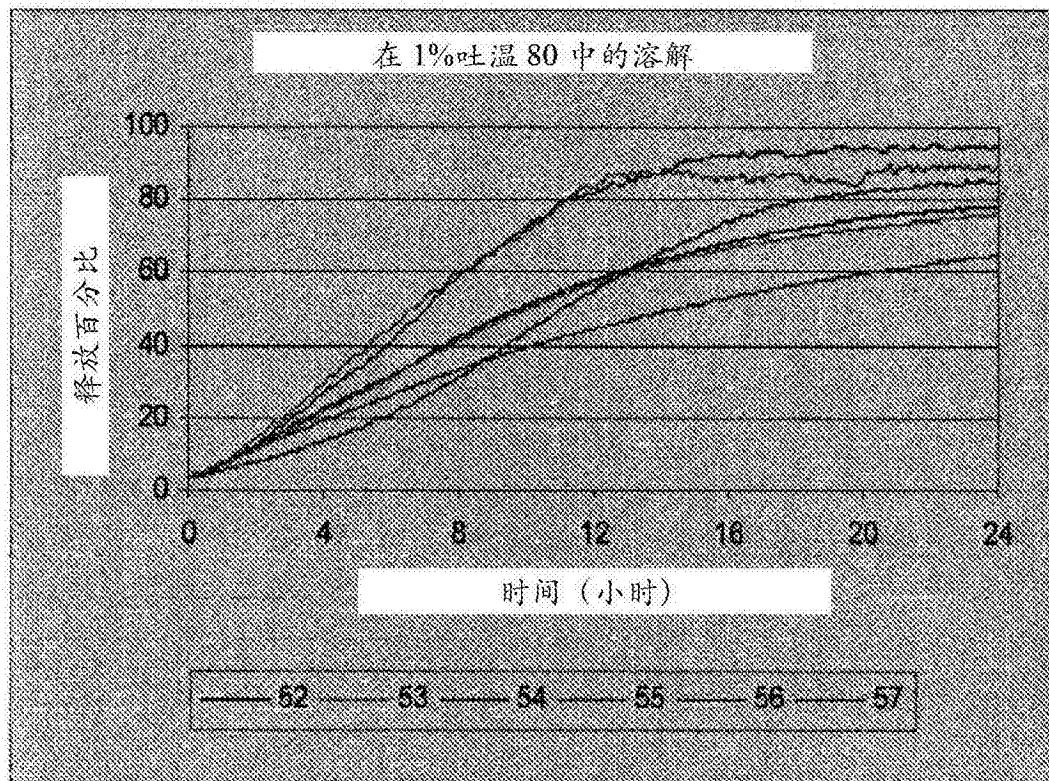


图10

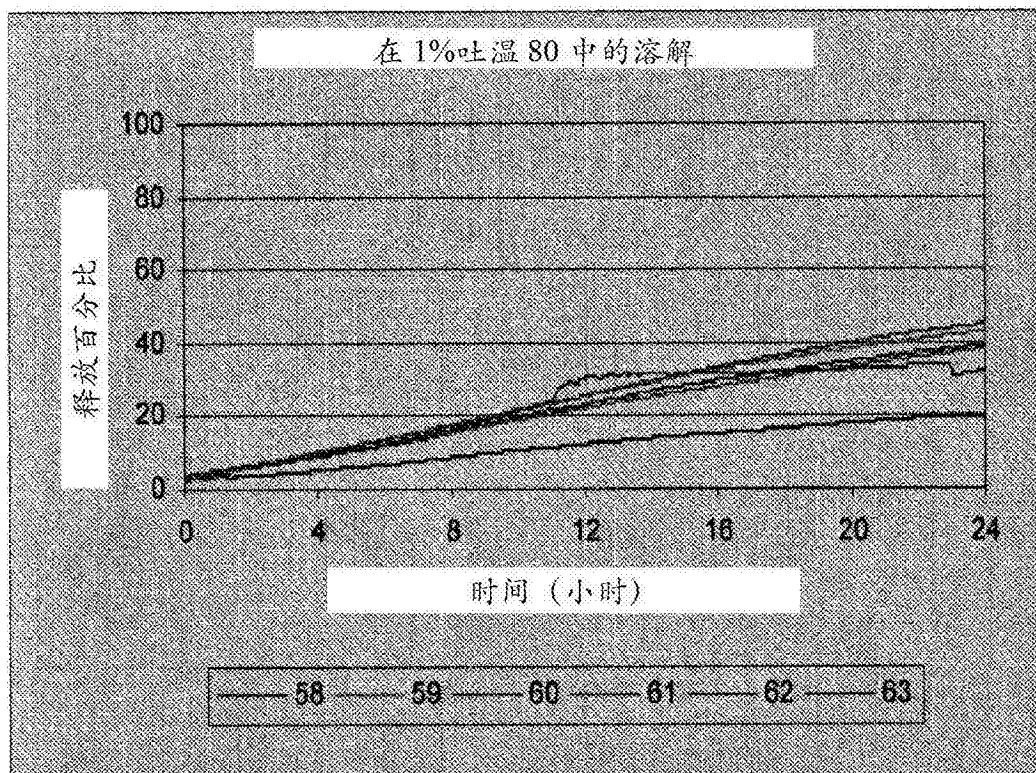


图11

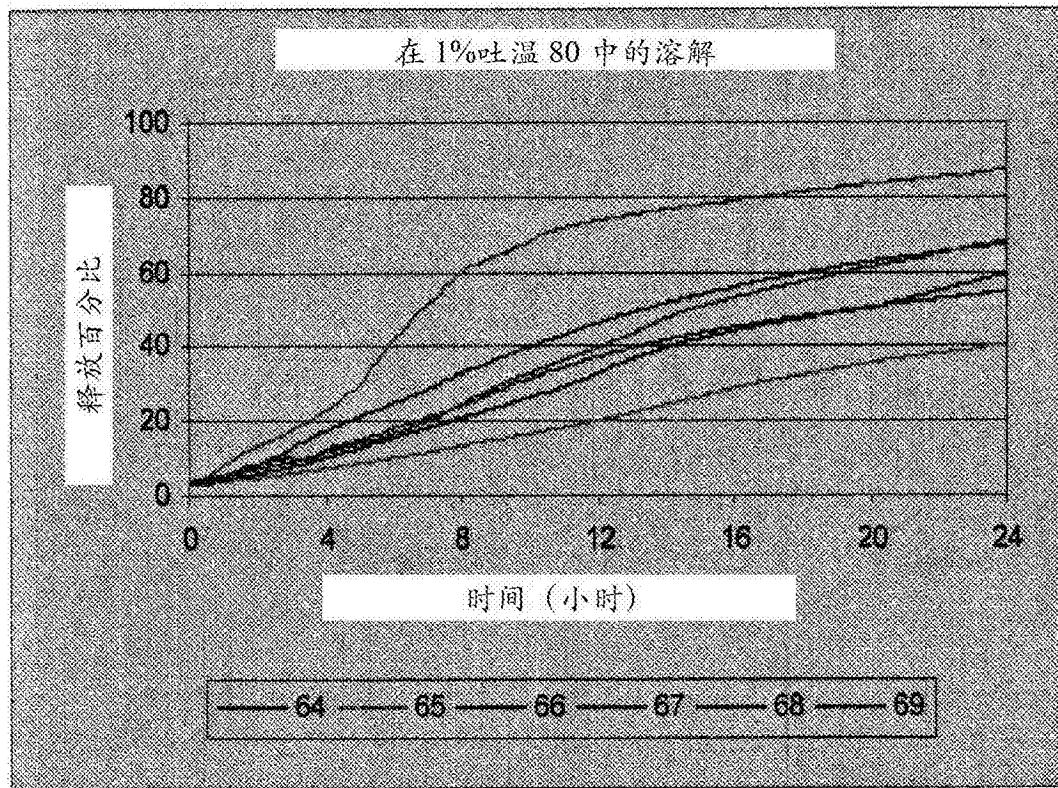


图12

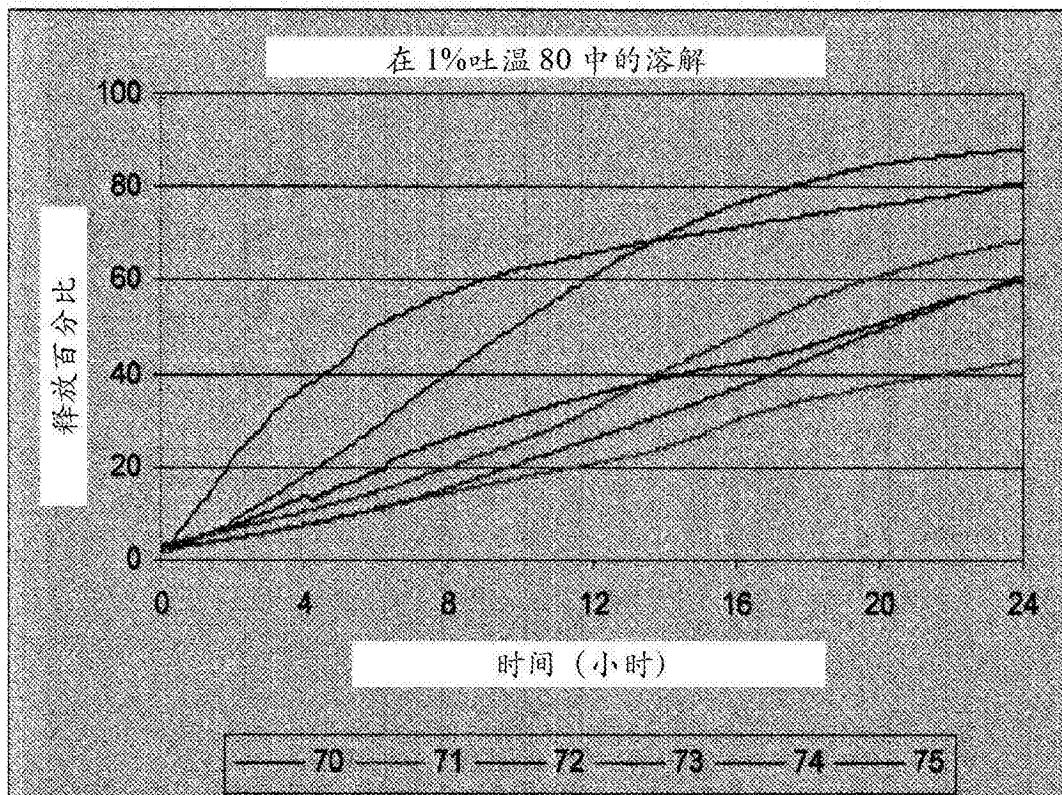


图13

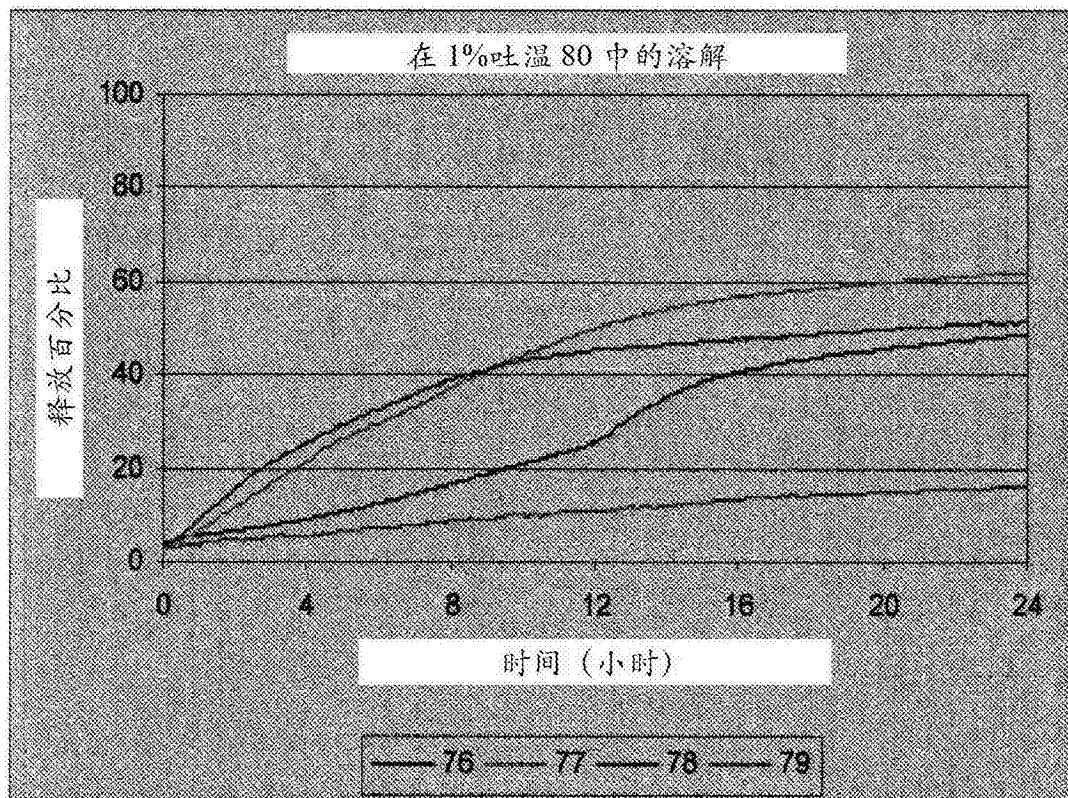


图14

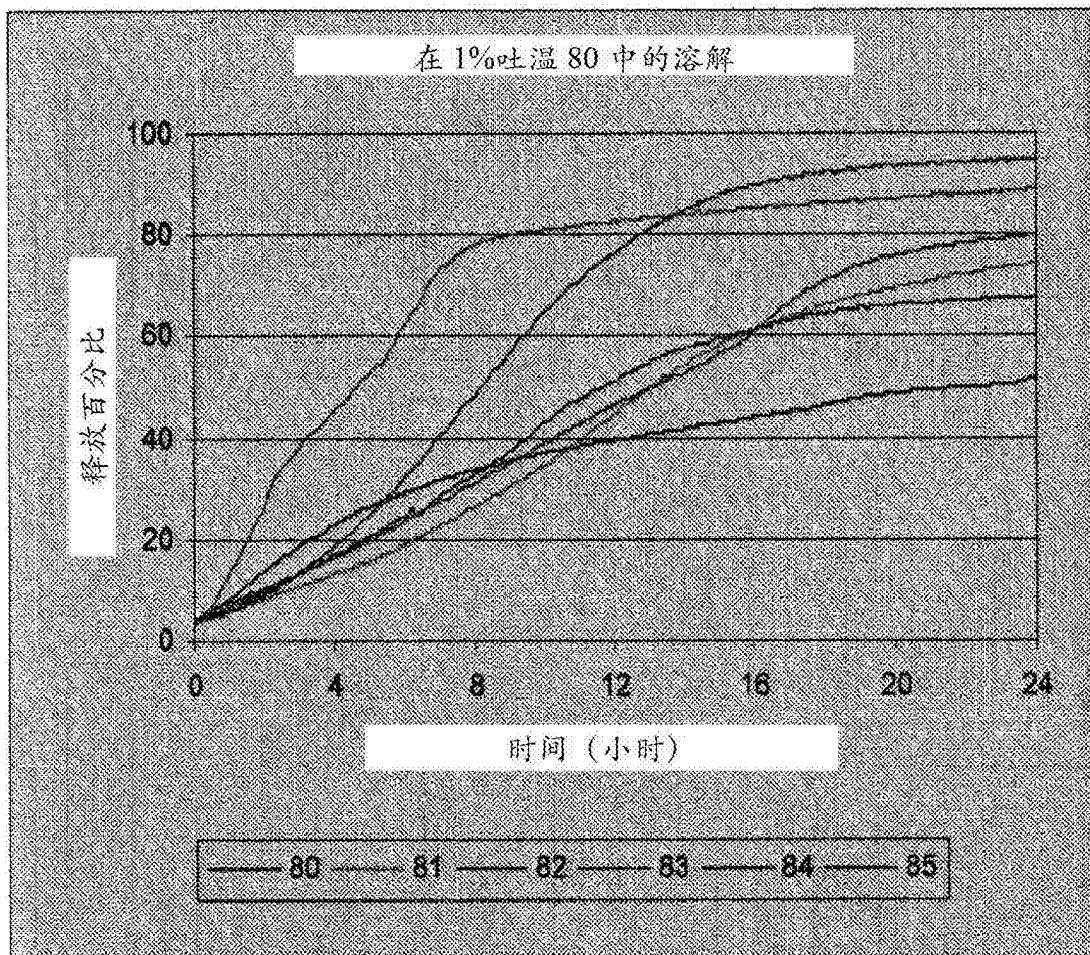


图15

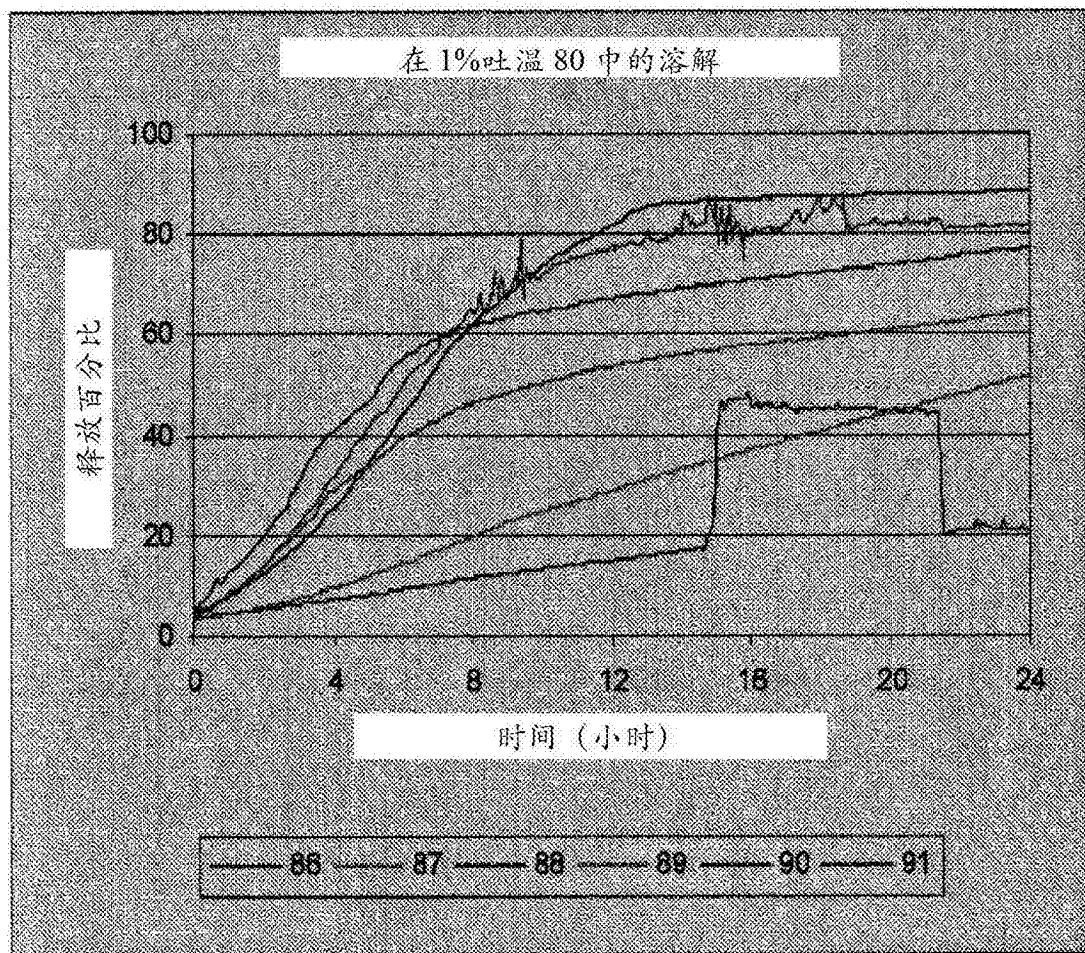


图16

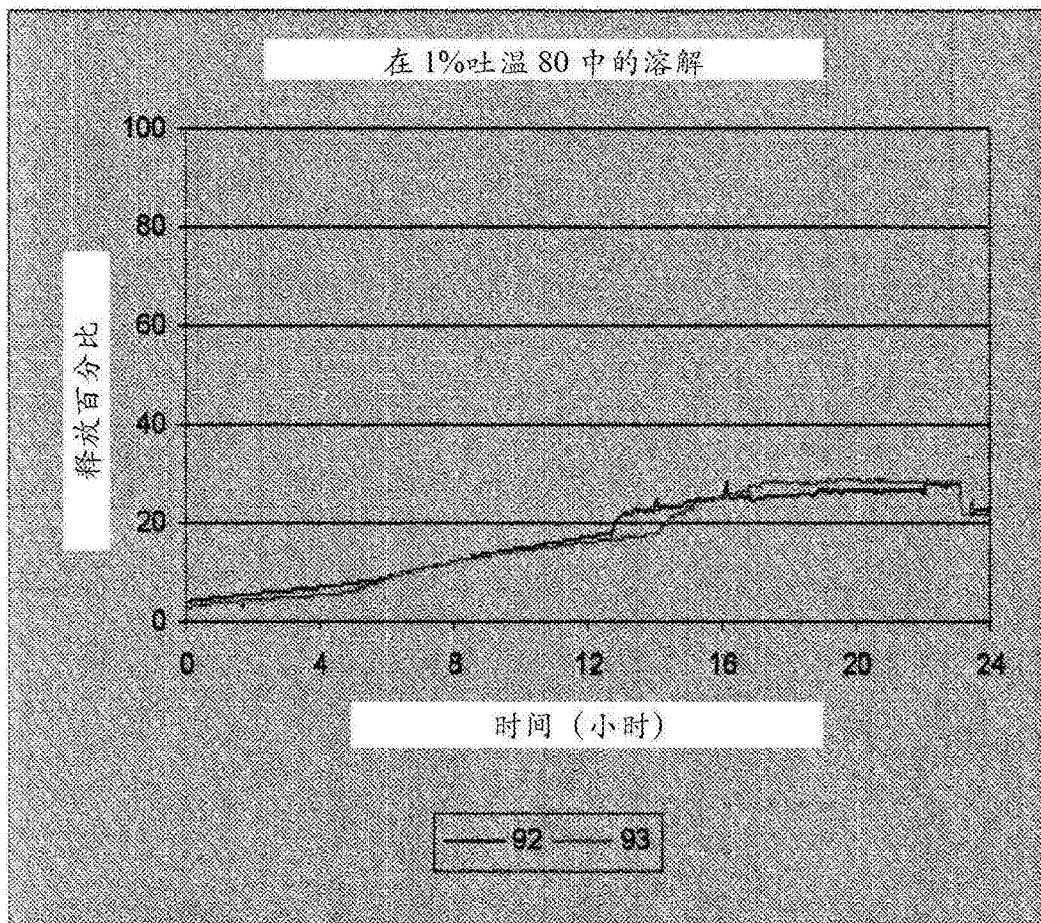


图17

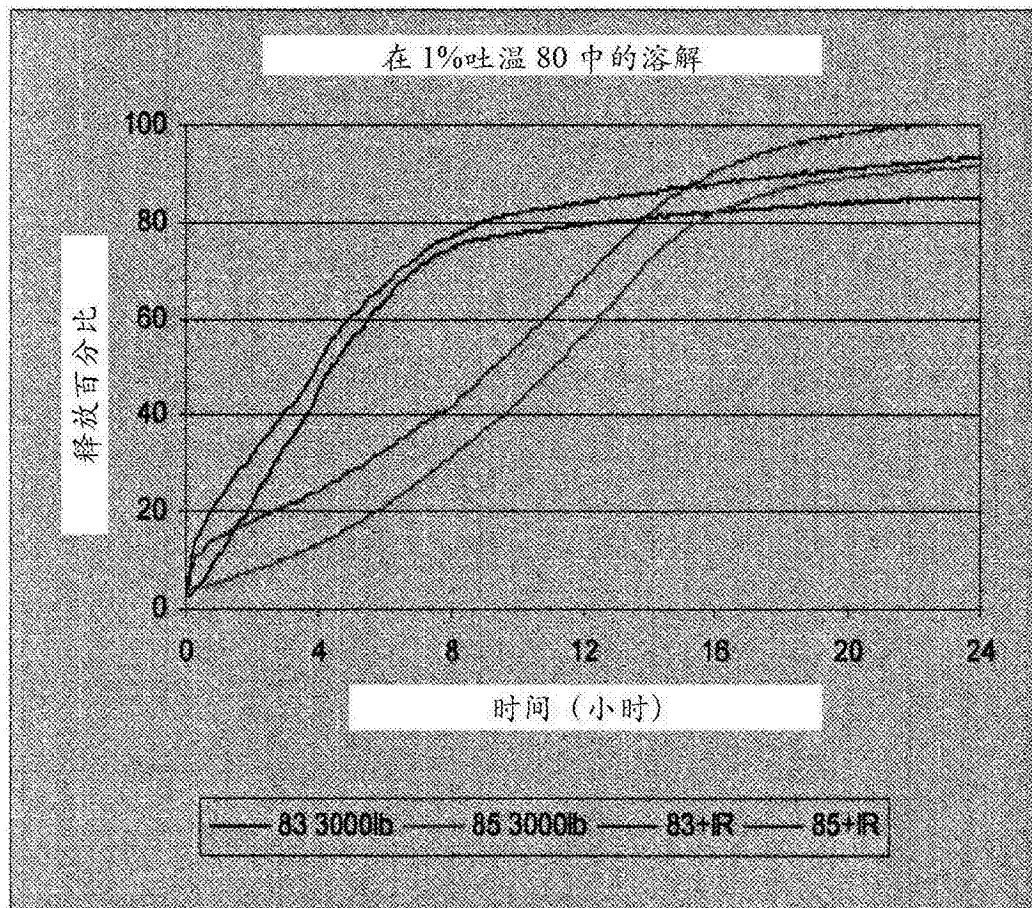


图18

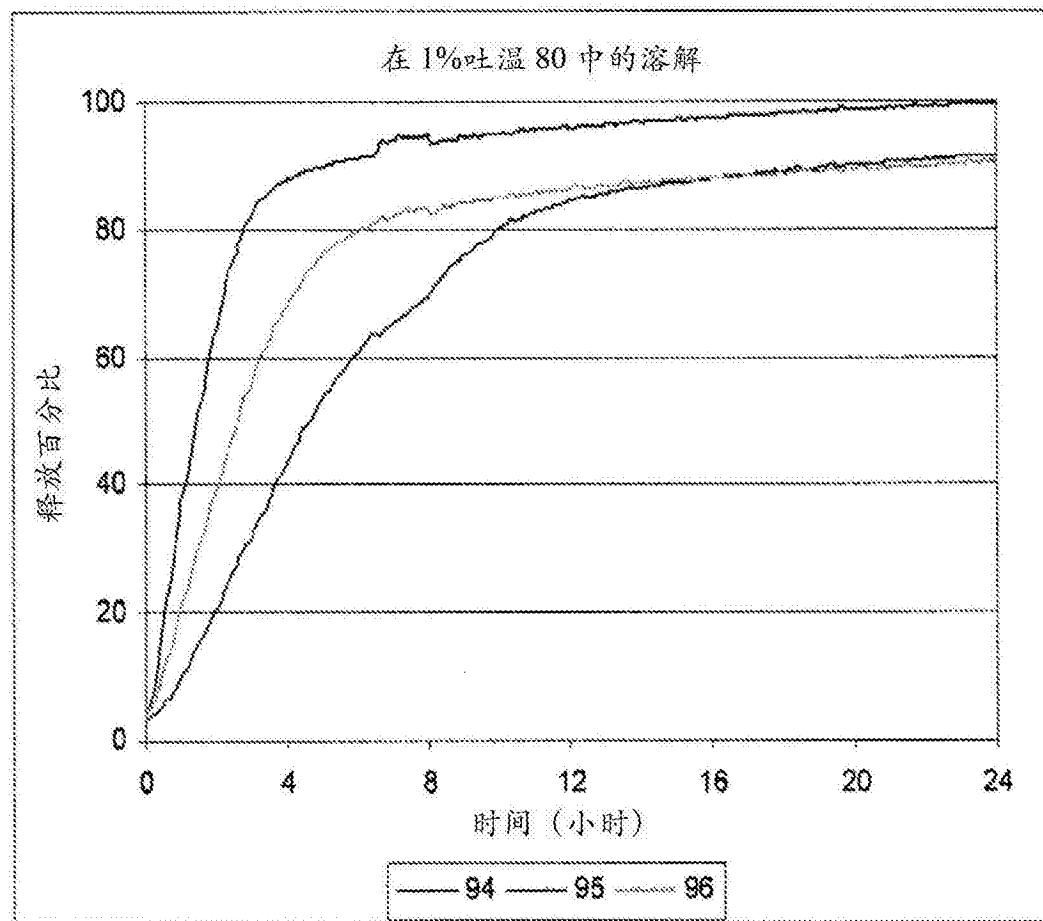


图19