



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107530337 B

(45) 授权公告日 2021.07.09

(21) 申请号 201580076215.4

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

(22) 申请日 2015.12.21

代理人 王朋飞 张晶

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107530337 A

(51) Int.CI.

A61K 31/444 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.01.02

A61K 9/22 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 9/04 (2006.01)

2014905194 2014.12.22 AU

(56) 对比文件

CN 104023725 A, 2014.09.03

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 104023725 A, 2014.09.03

2017.08.15

EP 0164959 A2, 1985.12.18

(86) PCT国际申请的申请数据

US 5213811 A, 1993.05.25

PCT/AU2015/050820 2015.12.21

王骏,王鸣和.舒张性心力衰竭.《中国医师进修杂志》.2006,第29卷(第01期),71页右栏最后一段.

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 刘桂英

W02016/101024 EN 2016.06.30

权利要求书2页 说明书39页

(73) 专利权人 贝克心脏与糖尿病研究所

地址 澳大利亚墨尔本

(72) 发明人 大卫·卡伊

(54) 发明名称

治疗方法

(57) 摘要

本发明涉及使用强心剂5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物的缓释制剂治疗患有射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的个体的方法。

1.1,2-二氢-3-氰基-6-甲基-5-(4-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮(米力农)或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的患者的缓释制剂中的用途，

其中所述制剂允许以实现有效缓解HFpEF症状的稳态血浆水平的量递送米力农，其中米力农的递送在0.1μg/kg体重/分钟至20μg/kg体重/分钟的范围内。

2.根据权利要求1所述的用途，其中所述缓释制剂为静脉输注液。

3.根据权利要求1所述的用途，其中所述缓释制剂为口服控释制剂。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的用途，其中给药实现了100-400ng/mL范围内的米力农的血浆浓度。

5.根据权利要求3所述的用途，其中所述口服控释制剂包括：

i)芯，所述芯包含米力农和一种或多种聚合物以及一种或多种赋形剂；和

ii)缓释包衣。

6.根据权利要求5所述的用途，其中所述制剂包括米力农、粘度为80,000-120,000cps的羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素、粘度为50cps的羟丙基甲基纤维素和至少一种药学上可接受的赋形剂；

其中所述粘度为80,000-120,000cps的羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素与所述粘度为50cps的羟丙基甲基纤维素的比例为2:1-1:2，米力农与总的羟丙基甲基纤维素或与羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素的比例为1:2-1:6。

7.根据权利要求6所述的用途，其中所述粘度为80,000-120,000cps的羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素与粘度为50cps的羟丙基甲基纤维素的比例为1:1。

8.根据权利要求6或7所述的用途，其中米力农与总的羟丙基甲基纤维素或与羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素的比例为1:3。

9.根据权利要求6所述的用途，其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂为粘合剂或润滑剂或其混合物。

10.根据权利要求9所述的用途，其中所述粘合剂为微晶纤维素。

11.根据权利要求6所述的用途，其中所述米力农以所述芯的10-30%w/w的量存在。

12.根据权利要求6所述的用途，其中所述粘度为80,000-120,000cps的羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素以所述芯的20-40%w/w的量存在。

13.根据权利要求6所述的用途，其中所述粘度为50cps羟丙基甲基纤维素以所述芯的20-40%w/w的量存在。

14.根据权利要求9或10所述的用途，其中所述粘合剂以所述芯的16-30%w/w的量存在。

15.根据权利要求5的用途，其中所述芯包括米力农、包含至少两种天然树胶的亲水性基质和至少一种药学上可接受的赋形剂；

其中所述两种天然树胶的比例为2:1-1:2；并且

米力农与亲水性基质的比例为1:1-1:2.5。

16.根据权利要求15所述的用途，其中所述亲水性基质包括黄原胶、刺槐豆胶或其混合物。

17.根据权利要求16所述的用途，其中所述亲水性基质包括黄原胶和刺槐豆胶。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述黄原胶与刺槐豆胶的比例为1:1。
19. 根据权利要求15-18中任一项所述的用途,其中米力农与亲水性基质的比例为1:1.5。
20. 根据权利要求15所述的用途,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂选自粘合剂、填料、助流剂、润滑剂或其混合物。
21. 根据权利要求15所述的用途,其中所述米力农以所述芯的15-25%w/w的量存在。
22. 根据权利要求15所述的用途,其中所述亲水性基质以芯的20-40%w/w的量存在。
23. 根据权利要求5所述的用途,其中所述芯包括:
 - (i) 包衣组合物,其包括米力农、一种或多种聚合物和一种或多种赋形剂,和
 - (ii) 惰性球形颗粒;
其中所述包衣组合物包覆在所述球形颗粒的表面上;
其中米力农与所述球形颗粒的比例为1:5-1:25;并且其中包覆的颗粒还包括密封包衣。
24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述惰性球形颗粒为糖或淀粉球形颗粒。
25. 根据权利要求23所述的用途,其中所述包衣组合物还包括增塑剂。
26. 根据权利要求25所述的用途,其中米力农与聚合物和增塑剂的比例为1.5:1-2:1。
27. 根据权利要求23所述的用途,其中所述聚合物包括羟丙基甲基纤维素。
28. 根据权利要求25所述的用途,其中所述增塑剂为聚乙二醇。
29. 根据权利要求23-28中任一项所述的用途,其中米力农与球形颗粒的比例为1:15-1:20。
30. 根据权利要求23所述的用途,其中所述密封包衣包括羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇。
31. 根据权利要求5所述的用途,其中所述缓释包衣包括纤维素衍生物,或丙烯酸、甲基丙烯酸和/或它们的酯的共聚物。
32. 根据权利要求31所述的用途,其中所述纤维素衍生物为乙基纤维素。
33. 根据权利要求31所述的用途,其中所述缓释包衣还包括粘度为6cps的羟丙基甲基纤维素。
34. 根据权利要求5所述的用途,其中所述缓释包衣包括丙烯酸、丙烯酸酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯或其混合物的共聚物,所述共聚物任选地含有具有季铵基团的甲基丙烯酸酯。
35. 根据权利要求5所述的用途,其中所述制剂包含多个缓释包衣。
36. 根据权利要求5所述的用途,所述制剂还包括密封包衣、缓冲包衣和肠溶释放包衣中的一种或多种。
37. 根据权利要求1所述的用途,其中所述制剂以0.375μg/kg体重/分钟至0.75μg/kg体重/分钟的速率将药物递送至血流。
38. 根据权利要求1所述的用途,其中所述患者为人。
39. 根据权利要求1所述的用途,其还包括以下步骤:监测米力农的血浆浓度,如果需要,调节剂量以实现100-400ng/毫升范围内的血浆浓度。

治疗方法

[0001] 本申请要求于2014年12月22日提交的第2014905194号澳大利亚临时专利申请的权益，其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及使用强心剂5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物的缓释制剂治疗患有射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的个体的方法。

背景技术

[0003] 本说明书中提及的出版物的书目详细信息按字母顺序收集在说明书结尾处。

[0004] 本说明书中对任何先前出版物(或从其获得的信息)或任何已知事项的引用不是也不应被视为确认或承认或以任何形式暗示该先前出版物(或从其获得的信息)或已知事物构成本说明书所涉及的领域的公知常识的一部分。

[0005] 心力衰竭(HF)是通过心脏不能充分泵送以处理其静脉回流和/或输送足够输出量以满足身体代谢需求广泛定义的复杂疾病状态。严重的心力衰竭为越来越常见的、危及生命的心血管疾病，其特征为显著的残疾、频繁的住院治疗和高死亡率。HF在老年人(高达人口的10%)中越来越普遍，其已经成为65岁以上人群住院治疗的最常见的原因。HF是住院治疗的主要原因或因素，因此正在成为医疗支出的重要贡献者。HF的具体临床表现由心力衰竭的根本原因决定。

[0006] 术语心力衰竭(HF)概括地指心脏性能不能递送足够的血液以满足代谢需求(例如在体力活动期间或严重情况下在休息时)或适应静脉回流的病理生理学障碍。然后可以应用一系列进一步的亚分类，然而在最常见的临床范例中，根据心脏的输出量减少导致容易疲劳和器官功能障碍(例如肾)的症状以及与肺部充血(引起呼吸困难)或外周充血(导致下肢和腹部肿胀)相关的症状来考虑HF。HF是最常见的慢性心血管疾病。在美国，约有5,000,000名患者患有心力衰竭，其中高达15-20%的患者患有最严重的形式。在老年人中尤其普遍(占70岁以上的一般人口的高达10%)，其已成为65岁以上人群住院治疗的最常见的原因。复发住院治疗频繁，25%的患者在出院后一个月内重新入院，大于50%的患者将在6个月内重新入院。美国HF入院的平均成本大于20,000美元，平均住院时间为四至五天。

[0007] 许多患有HF的患者具有左心室(LV)心肌功能受损。然而，HF可能与各种LV功能障碍有关。这些患者的范围从具有正常LV尺寸和射血分数保留的患者到具有LV严重扩张和/或显著降低的射血分数的患者(Yancy等)。

[0008] 由于患者人口统计、共病状态(comorbid condition)、预后和对治疗的反应，射血分数(EF)被认为是心力衰竭患者的重要分类，通常基于EF来选择临床试验患者(Yancy等)。

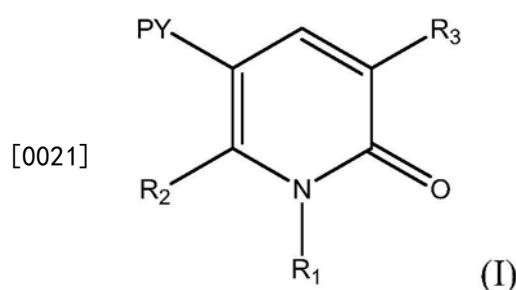
[0009] 射血分数(EF)下降的HF(HFrEF)具有≤40%的EF。随机对照治疗试验主要针对HFrEF患者，到目前为止仅对这些患者才有有效的疗法(Yancy et al)。

[0010] 射血分数保留的HF(HFpEF)是指EF>40%的患者，具有40-49%的EF的患者被认为是临界HFpEF。已经提出了几个标准来定义或诊断HFpEF，其包括：

- [0011] i.HF的临床体征和症状；
 [0012] ii.保留或正常的LVEF证据；和
 [0013] iii.可通过多普勒超声心动图或心脏导管检查确定的LV舒张功能障碍的证据。
 [0014] 目前,与HFrEF相比,HFpEF没有有效的疗法(Yancy等人、Loffredo等)。
 [0015] 对于需要住院治疗的晚期HFrEF患者,通常使用正性肌力剂(positive inotropes)如静脉注射多巴酚丁胺和米力农(Milrinone)来刺激心脏收缩。最近开发了用于治疗这种患者的口服控释制剂(WO 2013/023250)。此外,美国心脏协会治疗HFrEF的指南最近已经倡导对“无选择”患者(即不适合心脏移植或人造心脏移植的患者)使用长效强心剂。
 [0016] 已经提出了许多用于HFpEF的疗法(Kamajda和Lam,Sharma和Kass),包括β-阻滞剂和钙通道阻滞剂、ACE抑制剂和血管紧张素受体阻断剂和地高辛,每种治疗几乎没有或没有结论性的益处。最近一项关于螺内酯(醛固酮受体阻断剂)的研究(Edelmann等)改善了左室舒张功能,但并没有影响HFpEF患者的最大运动能力、患者症状或生活质量。另一项最近关于磷酸二酯酶(phosphodiesterase)-5抑制剂西地那非(RELAX研究)的研究并没有改善HFpEF患者运动能力或临床状态(Redfield等)。关于雷诺嗪(晚钠电流的选择性抑制剂)的临床试验也未导致HFpEF患者的超声心动图参数变化或运动能力的变化(Kamajda和Lam)。一些新的方法在临床前或早期临床研究中已经产生了有前途的作用,包括脑啡肽酶抑制剂、可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂和晚期糖基化终产物,但尚未得到充分研究。
 [0017] 在HFpEF患者中没有研究过肌力剂(inotropes),因为通常认为收缩功能是正常的或仅轻度降低。因此,基于现有文献,那些治疗心力衰竭患者的人不会推荐使用诸如米力农的药物治疗HFpEF患者。
 [0018] 需要改善HFpEF的一种或多种临床症状的治疗方法。

发明内容

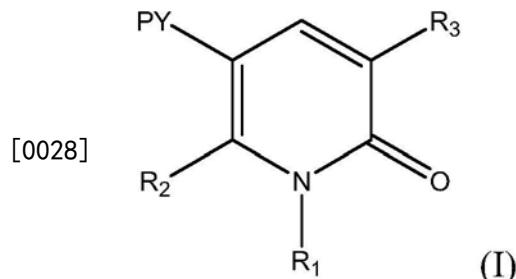
- [0019] 本发明至少部分地由以下发现预测:控释米力农有效改善HFpEF患者的临床症状。
 [0020] 在本发明的第一方面,提供了一种治疗患有射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的患者的方法,其包括向患者施用式(I)的5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物或其药学上可接受的盐的缓释制剂:



- [0022] 其中,R₁是氢、-C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-OH;
 [0023] R₂是-C₁-C₆烷基;
 [0024] R₃是氢、-NH₂、-CN、-C(O)NH₂、卤素、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NH(COC₁-C₆烷基)、-CO₂H或-CO₂C₁-C₆烷基;和
 [0025] PY是任选被一个或两个C₁-C₆烷基取代的4-吡啶基、3-吡啶基或2-吡啶基;

[0026] 其中所述制剂允许以实现有效缓解HFpEF症状的稳态血浆水平的量递送式(I)的化合物,其中式(I)的化合物的递送在0.1μg/kg体重/分钟至20μg/kg体重/分钟的范围内。

[0027] 另一方面,本发明还提供了用于治疗射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的式(I)的5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物或其药学上可接受的盐的缓释制剂:



[0029] 其中,R₁是氢、-C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-OH;

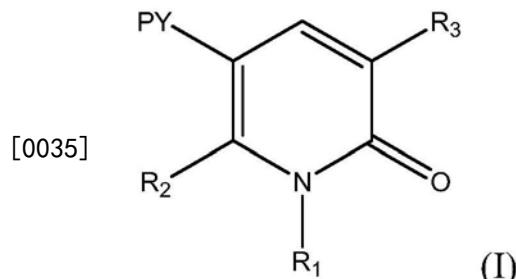
[0030] R₂是-C₁-C₆烷基;

[0031] R₃是氢、-NH₂、-CN、-C(O)NH₂、卤素、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NH(COC₁-C₆烷基)、-CO₂H或-CO₂C₁-C₆烷基;和

[0032] PY是任选被一个或两个C₁-C₆烷基取代的4-吡啶基、3-吡啶基或2-吡啶基;

[0033] 其中所述制剂允许以实现有效缓解HFpEF症状的稳态血浆水平的量递送式(I)的化合物,其中式(I)的化合物的递送在0.1μg/kg体重/分钟至20μg/kg体重/分钟的范围内。

[0034] 在另一方面,本发明还提供式(I)的5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物的缓释制剂在制备用于治疗射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的药物中的用途:



[0036] 其中,R₁是氢、-C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-OH;

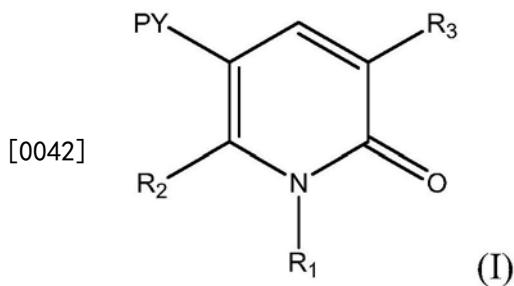
[0037] R₂是-C₁-C₆烷基;

[0038] R₃是氢、-NH₂、-CN、-C(O)NH₂、卤素、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NH(COC₁-C₆烷基)、-CO₂H或-CO₂C₁-C₆烷基;和

[0039] PY是任选被一个或两个C₁-C₆烷基取代的4-吡啶基、3-吡啶基或2-吡啶基;

[0040] 其中所述制剂允许以实现有效缓解HFpEF症状的稳态血浆水平的量递送式(I)的化合物,其中式(I)的化合物的递送在0.1μg/kg体重/分钟至20μg/kg体重/分钟的范围内。

[0041] 另一方面,本发明还提供了式(I)的5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物或其药学上可接受的盐的缓释制剂在治疗射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)中的用途:



[0043] 其中, R₁是氢、-C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-OH;

[0044] R₂是-C₁-C₆烷基;

[0045] R₃是氢、-NH₂、-CN、-C(O)NH₂、卤素、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NH(COC₁-C₆烷基)、-CO₂H或-CO₂C₁-C₆烷基;和

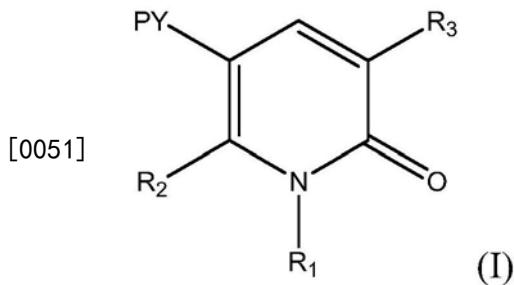
[0046] PY是任选被一个或两个C₁-C₆烷基取代的4-吡啶基、3-吡啶基或2-吡啶基;

[0047] 其中所述制剂允许以实现有效缓解HFpEF症状的稳态血浆水平的量递送式(I)的化合物,其中式(I)的化合物的递送在0.1μg/kg体重/分钟至20μg/kg体重/分钟的范围内。

[0048] 在另一方面,本发明进一步提供了一种制备用于治疗射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)的式(I)的5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物的缓释制剂的方法,

[0049] 其包括配制如上文所定义的式(I)的5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物与一种或多种聚合物以提供延长释放基质制剂;和

[0050] 测试以确认该制剂为式(I)的化合物提供期望的释放曲线:



[0052] 其中, R₁是氢、-C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-OH;

[0053] R₂是-C₁-C₆烷基;

[0054] R₃是氢、-NH₂、-CN、-C(O)NH₂、卤素、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-NH(COC₁-C₆烷基)、-CO₂H或-CO₂C₁-C₆烷基;和

[0055] PY是任选被一个或两个C₁-C₆烷基取代的4-吡啶基、3-吡啶基或2-吡啶基;

[0056] 其中所述制剂允许以实现有效缓解HFpEF症状的稳态血浆水平的量递送式(I)的化合物,其中式(I)的化合物的递送在0.1μg/kg体重/分钟至20μg/kg体重/分钟的范围内。

[0057] 在一些实施方案中,缓释制剂是适于静脉内给药的制剂。在其它实施方案中,缓释制剂是口服控释制剂。

[0058] 在一些实施方案中,患者的射血分数大于50%。

[0059] 在本发明的一个实施方案中,式(I)的化合物是1,2-二氢-3-氰基-6-甲基-5-(4-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮(米力农)。

具体实施方式

[0060] 1. 定义

[0061] 除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的普通技术人员的通常理解具有相同的含义。尽管与本文中所述的方法和材料类似或等同的任何方法和材料都可以用于本发明的实践或测试中，但是描述了优选的方法和材料。为了本发明的目的，下列术语定义如下。

[0062] 本文中使用的术语“一种”和“一个”是指术语的语法对象中的一个或多于一个(即至少一个)。举例来说，“一个要素”是指一个要素或多于一个元素。

[0063] 在整个说明书中，除非上下文另有要求，否则词语“包括”或诸如“包含”的变体将被理解为暗示包含所述要素或整数或要素的组或整数的组，但不排除任何其他的要素或整数或要素的组或整数的组。

[0064] 本文所用的术语“缓释制剂”是指能够在持续长时间内向患者递送式(I)的化合物的制剂。制剂可以是用于静脉内递送的制剂，其中式(I)的化合物在几小时、几天或几周内递送。缓释制剂可以是“控释制剂”制剂。

[0065] 术语“控释制剂”是指其中式(I)的化合物以单次剂量(bolus dosage)给药的制剂，但制剂以受控的方式释放药物。控释制剂的目的是提供零级动力学药物递送(即相对于时间的线性递送)。药物从剂型的控释依赖于两个过程：溶解和释放。

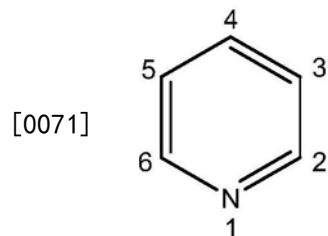
[0066] 如本文所用，术语“射血分数保留的心力衰竭”(HFpEF)是指其中射血分数(EF)≥40%的心力衰竭，具有40-49%的EF的患者被认为是临界HFpEF。

[0067] 如本文所用，术语“射血分数降低的心力衰竭”(HFrEF)是指其中射血分数(EF)≤40%的心力衰竭。

[0068] 本文所用的术语“烷基”是指具有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基。在适当的情况下，烷基可以具有特定数目的碳原子，例如C₁₋₆烷基包括直链或支链排列的具有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。合适的烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、4-甲基丁基、正己基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、5-甲基戊基、2-乙基丁基和3-乙基丁基。

[0069] 本文所用的术语“卤素”或“卤代”是指氟(氟代)、氯(氯代)、溴(溴代)和碘(碘代)。

[0070] 本文所用的术语“吡啶”或“吡啶基”是指环中具有一个氮原子的6元芳环基，其具有下式：



[0072] 吡啶环的2-、3-或4-位的碳原子中的任何一个可以连接到式(I)的结构的PY所示位置。

[0073] 式(I)的化合物可以是药学上可接受的盐的形式。合适的药学上可接受的盐包括但不限于：药学上可接受的无机酸的盐，例如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氨基磺酸和氢溴酸，或药学上可接受的有机酸的盐，例如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来

酸、富马酸、柠檬酸、乳酸、粘酸、葡萄糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲基磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、磺胺酸、天冬氨酸、谷氨酸、依地酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、单宁、抗坏血酸和戊酸。

[0074] 碱盐包括但不限于与药学上可接受的阳离子例如钠、钾、锂、钙、镁、铵和烷基铵形成的一些碱盐。

[0075] 碱性含氮基团可以用诸如低级烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)和二烷基硫酸盐(如二甲基和二乙基硫酸盐等)的试剂季铵化。

[0076] 术语“个体”通常是指人。然而，本发明延伸到包括非人灵长类动物以及猪、羊、狗和马的动物模型系统的治疗。非人类商业应用包括诸如马、狗和骆驼的竞技动物(race animals)以及诸如马和狗的役用动物(work animals)的治疗。“人”是指任何年龄的人，包括婴儿、儿童、少年(adolescent)、青年、年轻人、成人、中年人和老年人。本文考虑了1天龄至120岁的年龄。在极端紧急情况下，对未出生婴儿进行的子宫内治疗中可以预期并包含在本发明中。

[0077] 2. 本发明的方法

[0078] 本发明涉及用式(I)的化合物治疗患有HFpEF的患者的方法。一方面，本发明涉及用式(I)的化合物的缓释制剂治疗患有HFpEF的患者的方法，其中所述制剂允许以实现有效缓解HFpEF症状的稳态血浆水平的量递送式(I)的化合物；其中式(I)的化合物的递送在0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/分钟至20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/分钟的范围内。

[0079] 在一些实施方案中，患有HFpEF的患者为具有临界HFpEF(射血分数在>40%至49%之间)的患者。在其他实施方案中，患有HFpEF的患者为射血分数 $\geq 50\%$ 的患者。

[0080] 给药通常处于足以实现不会过度中毒并有效减轻HFpEF症状的式(I)的化合物水平的条件下。方便地，将式(I)的化合物配制成使化合物以大于0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/分钟至约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/分钟之间的速率递送至血流中。该范围包括0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19和20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/分钟以及其间的分数。在一个具体实施方案中，式(I)的化合物以约0.3-1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/分钟的速率递送，包括约0.37-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/分钟。

[0081] 施用的式(I)的化合物的量将取决于所治疗的个体、其身体状况、其体重和使用的制剂。合适的口服剂量在5mg-75mg，尤其是10-50mg或10-40mg的范围内。合适的静脉内给药包括以0.1-0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /分钟的速度连续输注。

[0082] 当为口服控释剂型的形式时，剂量可以以每天一次剂量提供，例如一次剂量为30-40mg，或者可以以分开的剂量提供，例如一天两次、三次或四次。每12小时15-30mg或15-20mg是本发明的有用的治疗量，并允许每12小时给药或每天两次给药。每8小时10-15mg的量允许每天给药3次，每6小时7.5-10mg的量允许每天给药4次。在具体的实施方案中，每天施用两次。

[0083] 式(I)的化合物如米力农的最佳血浆水平在100ng/mL-400ng/mL，尤其是100ng/mL-300ng/mL的范围内。式(I)的化合物的血浆清除率受到肾脏疾病或心血管疾病的存在的影响。个体患者持续递送式(I)的化合物的最佳剂量可能需要通过逐步增加滴定剂量并同时定期监测患者的式(I)的化合物的血浆水平直到达到所需稳态水平来确定。在一些实施方案中，该方法还包括监测式(I)的化合物的血浆浓度的步骤，如果需要，调节剂量以达到

100-400ng/mL范围内的血浆浓度。

[0084] 在一些实施方案中,在式(I)的化合物中,以下至少一个适用:

[0085] R₁选自氢、-C₁-C₃烷基或-C₁-C₃烷基OH,特别是氢、-CH₃或CH₂OH,更特别是氢;

[0086] R₂选自-C₁-C₃烷基,特别是甲基或乙基,更特别是甲基;

[0087] R₃选自-CN(氰基)、-NH₂、卤素、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂、-CO₂H或CO₂C₁₋₃烷基,特别是CN、-NH₂、-CO₂H和CO₂CH₃,更特别是-CN;且

[0088] PY是未取代的4-吡啶基、3-吡啶基或2-吡啶基,特别是未取代的4-吡啶基。

[0089] 在一个具体实施方案中,式(I)的化合物是1,2-二氢-3-氰基-6-甲基-5-(4-吡啶基)-2(1H)-吡啶酮。该化合物也称为2-甲基-6-氧代-二氢-3,4'-联吡啶-5-甲腈和米力农。

[0090] 制备包括米力农的式(I)的化合物的方法是本领域已知的,并可以在例如第2065642号GB专利和第4,313,951号美国专利中找到。

[0091] 在一些实施方案中,静脉内给药可以是在1-48小时期间施用的连续静脉输注,但不限于此。

[0092] 在其它实施方案中,缓释制剂是口服控释制剂。在一些实施方案中,口服控释制剂包括:

[0093] i) 芯,所述芯包含式(I)的化合物和一种或多种聚合物和一种或多种赋形剂;和

[0094] ii) 缓释包衣。

[0095] 式(I)的化合物可以与一种以上聚合物共混以提供基质,所述基质形成颗粒(小或大)或包覆在惰性颗粒上以形成制剂的芯。芯的聚合物选自亲水、疏水或塑性聚合物。亲水聚合物为水溶性的,并且由于它们溶解和溶胀,其与水接触时进行水合以形成水凝胶;疏水性聚合物不溶解,但是由于基质释放可溶性组分使其可能会受到侵蚀;塑性聚合物形成不溶性或骨架基质,但不会侵蚀。在暴露于胃、小肠和结肠中的液体时,亲水性聚合物水合并形成充当药物释放的扩散屏障的水凝胶;疏水性聚合物通过孔扩散以及通过侵蚀释放药物。塑性基质的药物释放由液体渗透速率控制,并通过通道形成剂(即除了药物之外加入的可溶性组分)的存在加速。

[0096] 一些聚合物的行为取决于pH。当聚合物含有酸性或碱性部分时尤其如此,因为pH会影响电离状态。电离可以将聚合物从疏水转变成亲水的,同时伴随着释放性能的转变。

[0097] 也可以通过颗粒上的包衣来控制溶解的式(I)的化合物向例如胃肠(GI)道的释放。该包衣通常是聚合物或聚合物的共混物,其对肠道中遇到的条件相对稳定。在许多情况下,包衣包括至少一种亲水性聚合物,其在与肠道中的流体接触时溶胀,以形成水凝胶屏障,该水凝胶屏障对于下层基质可能发生的变化是均匀和稳定的。水凝胶也有助于溶解的式(I)的化合物的缓慢释放。根据聚合物组分中酸性或碱性部分的存在,表面包衣的性质可以是pH依赖性的。

[0098] 一些控释制剂的特殊缺点是在剂型与溶解液接触后可能立即发生药物突释。在膜包衣或基质中使用亲水性聚合物,其中亲水性聚合物在水合后迅速形成水凝胶,可以显著降低突释现象的发生率。

[0099] 控释口服制剂包括整体式片剂剂型,其中一种或多种药物-聚合物基质提供芯和/或微粒或珠剂型,其中包衣有药物的惰性颗粒提供芯。这些类型的制剂可以包括任选的表面膜包衣以提供对药物释放的额外控制。微粒剂型可以形成片剂或填充到胶囊中。这不同

于立即释放 (IR) 制剂,立即释放制剂是被设计为快速分解、溶解并释放单次剂量的药物。

[0100] 含有式 (I) 的化合物的芯基质可以通过造粒或直接压制形成,并且可以是非均相的以提供孔隙率。

[0101] 特别地,芯基质可以包含亲水性聚合物或疏水性聚合物中的任一种或两者,以实现适当的释放曲线。此外,一种或多种聚合物可以以还取决于pH的方式在水合时溶胀,以形成粘稠和凝胶状的水凝胶,从而提供药物释放的屏障。水凝胶的组成决定其性质,因此可以改变水凝胶的组成以获得适当的药物释放动力学。

[0102] 任选的表面膜包衣提供扩散释放机制,其中渗透性通常与导致聚合物溶胀和水凝胶动力学启动(installation)的水合直接相关。

[0103] 在下面的描述中提供的基质和任选的表面膜包衣的组合的至少一种可以用于本发明的制剂中,以在通过GI道期间遇到的不同环境中获得期望的释放曲线。

[0104] 在PCT申请PCT/AU2012/000967(公开为W0 2013/023250 A1)中描述了式 (I) 的化合物的缓释制剂,特别是米力农的缓释制剂,其在通过GI道期间遇到的不同环境中获得期望的释放曲线。式 (I) 的化合物的缓释制剂的释放曲线可以根据W0 2013/023250 A1中描述的溶解研究方法来确定,该方法如下文实施例中所述。式 (I) 的化合物的缓释制剂优选提供零级动力学的药物递送(即相对于时间的线性递送)。

[0105] 本发明还提供制备如上文所定义的式 (I) 的化合物5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮或其药学上可接受的盐的缓释制剂的方法;其中所述制剂允许以实现有效缓解HFpEF症状的稳态血浆水平的用量递送式 (I) 的化合物;其中式 (I) 的化合物的递送在0.1μg/kg体重/分钟至20μg/kg体重/分钟的范围内,用于治疗射血分数保留的心力衰竭(HFpEF)。

[0106] 所述方法包括以下步骤:

[0107] 配制如上文所定义的式 (I) 的5-(吡啶基)-2(1H)-吡啶酮化合物与一种或多种聚合物以提供延长释放基质制剂;以及

[0108] 进行测试以确认该制剂提供式 (I) 的化合物的期望的释放曲线。

[0109] 在一些实施方案中,缓释制剂用于口服给药。在一些实施方案中,式 (I) 的化合物与一种或多种药物赋形剂配制。在一些实施方案中,式 (I) 的化合物配制为包含式 (I) 的化合物和一种或多种聚合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的芯和缓释包衣。在一些实施方案中,制剂具有一个或多个密封包衣。在一些实施方案中,制剂具有一种或多种肠溶包衣。在一些实施方案中,式 (I) 的化合物被配制为单位剂量形式,例如作为微型片或珠。在一些实施方案中,缓释制剂是本文所定义的组合物。在一些实施方案中,缓释制剂包括:

[0110] iii) 芯,所述芯包含式 (I) 的化合物和一种或多种聚合物和一种或多种赋形剂;和

[0111] iv) 缓释包衣。

[0112] 在特定实施方案中,缓释制剂包括聚合物基质中的式 (I) 的化合物、聚合物基质和具有密封包衣的式 (I) 的化合物混合物。密封包衣的聚合物基质中的式 (I) 的化合物具有缓释包衣,并且制剂还包含肠溶释放包衣。任选地,在缓释包衣和肠溶释放包衣之间存在缓冲包衣。

[0113] 确认制剂提供式 (I) 的化合物的所需释放曲线的测试方法是本领域已知的,并且可以包括溶解或释放研究,例如本文所描述的那些。优选地,缓释制剂提供零级动力学的药物递送(即相对于时间的线性递送)。

- [0114] 用于形成芯药物-聚合物基质的聚合物如下：
- [0115] • 丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物，包括甲基丙烯酸羟丙酯(HPMA)和甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、以及N-异丙基丙烯酰胺；
- [0116] • 聚氧乙烯(PEO)(也称为聚乙二醇(PEG))和聚氧丙烯(PPO)以及PEO和PPO的嵌段共聚物(也称为普郎尼克(Pluronics)(注册商标))；
- [0117] • 纤维素醚，包括羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)和羧甲基纤维素(CMC)；
- [0118] • 聚丙交酯(PLA)、聚乙交酯(polyglucolides)(PGA)、聚丙交酯和聚乙交酯的各种比例的共聚物(PLGA)；
- [0119] • 聚(蔗糖丙烯酸酯)；
- [0120] • 聚赖氨酸、聚乙烯胺、聚乙二胺亚胺(PEI)、聚谷氨酸、聚乙烯醇(PVA)；乙烯和乙酸乙烯酯的共聚物(pEVA)；
- [0121] • 聚对苯二甲酸乙二醇酯、聚对苯二甲酸丁二醇酯及其共聚物(也称为Locteron[注册商标])；PEG和PLGA的共聚物也称为Re-Gel(注册商标)；聚原酸酯(polyorthoesters)也称为Chronomer(注册商标)；聚酸酐；各种分子量和比例的丙烯酸和酯或甲基丙烯酸和酯的共聚物(也被称为Eudragit(注册商标)，特别是RL30D、RLP0、RL100、RS30D、RSPO、RS100、NE30D、NM30D、NE40D、L100)；邻苯二甲酸纤维素和邻苯二甲酸酯纤维素的共聚物(也称为CAP(注册商标))；
- [0122] • 聚乙烯吡咯烷酮(也称为Kollidon(注册商标))及其与聚乙酸乙烯酯的共聚物(也称为Kollidon SR(注册商标))；
- [0123] • 天然来源的聚合物，包括非离子多糖、氨基多糖、羧化多糖和硫酸化多糖，任选地通过部分水解和/或缀合改性剂如羧酸盐或长链脂肪酸(C8-C16)进行化学修饰，所述天然来源的聚合物包括：
- [0124] 瓜尔豆胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、黄原胶、角叉菜胶(ι 和 λ)、Linn胶(Linn gum)、藻酸盐、硬葡聚糖、右旋糖酐、壳多糖和壳聚糖、果胶，以及包括刺槐豆胶的半乳甘露聚糖。
- [0125] 此外，经常发现，聚合物共混物特别有助于使控释制剂具有适当的释放曲线，例如混合具有亲水性和疏水性质的聚合物，并且这种聚合物共混物将包括：
- [0126] • 甲基丙烯酸甲酯聚合物与淀粉或纤维素聚合物；
- [0127] • 聚丙烯酸-普郎尼克-聚丙烯酸嵌段共聚物；
- [0128] • 使用阳离子聚合物和阴离子聚合物的多层聚电解质，阳离子聚合物选自壳聚糖、聚赖氨酸、聚丙烯胺或聚乙烯胺，阴离子聚合物选自包括971NF在内的卡波姆(Carbopol)、角叉菜胶、黄原胶、藻酸盐、透明质酸、包括L100的Eudragit®和羧甲基纤维素；
- [0129] • 诸如乙基纤维素或Compritol 888ATO的疏水纤维素聚合物通常与诸如HPMC、NaCMC、藻酸钠、黄原胶或Methocel(注册商标)的亲水性聚合物混合；
- [0130] • 诸如HPMC的亲水溶胀聚合物与诸如Eudragit(注册商标)L100-55的pH依赖性聚合物混合；
- [0131] • 聚合物共混物可以通过共价键交联，或者特别是对于天然来源的聚合物，其通过添加多价阳离子交联，该多价阳离子包括硼酸盐、钙、镁和锌；

[0132] • 天然胶通常用于聚合物共混物,特别是角叉菜胶与纤维素醚、黄原胶与刺槐豆胶。

[0133] 虽然三元共混物不常见,但一个实例是非离子水溶性聚合物Polyox与可溶胀高分子量交联丙烯酸聚合物卡波姆和乳糖的共混物。

[0134] 预期膜包衣可用于除整体式片剂以外的多单位(multi-unit)剂型。选择包衣,其包括聚合物、溶剂和增塑剂,特别是柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯或丙二醇。当使用聚(二甲基硅氧烷)或其他硅烷弹性体时,增塑剂可能不是必需的。

[0135] 可以在水合时提供水凝胶屏障的表面包衣的具体实例包括纤维素聚合物、Eudragit(注册商标)聚合物和聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇和PEG的接枝共聚物(也称为Kollicoat(注册商标)),例如Kollicoat(注册商标)SR和Kollicoat(注册商标)IR与丙二醇一起用作增塑剂。该包衣的性质与pH无关。

[0136] 聚电解质多层膜(PEM)是膜包衣的一个具体实例,其可以通过变量的组合提供适当的药物释放速率,所述变量包括:

[0137] • 带正电荷和带负电荷的聚电解质的选择;

[0138] • 堆积的层数;

[0139] • 用于形成膜的聚电解质的分子量。

[0140] PEM的渗透性可以是对刺激具有响应性的,由此pH、离子强度或温度的变化可能改变对特定溶质的渗透性。

[0141] 多层片剂制剂特别适用于高度可溶性的药物。这种剂型包括具有一个或两个半渗透性包衣的亲水性基质芯,该半渗透性包衣可以作为膜或压缩屏障来实施。典型的聚合物包括纤维素衍生物,特别是HPMC、NaCMC、HPC、EC或MC,或天然树胶,特别是黄蓍胶或瓜尔胶。

[0142] 在一个实施方案中,芯包含式(I)的化合物、

[0143] 粘度为80,000-120,000cps的羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素、

[0144] 粘度为约50cps的羟丙基甲基纤维素、

[0145] 和至少一种药学上可接受的赋形剂;

[0146] 其中羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素(80,000-120,000)与羟丙基甲基纤维素(约50cps)的比例为2:1-1:2,式(I)的化合物与总的羟丙基甲基纤维素或与羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素的比例为1:2-1:6。

[0147] 可以购得不同粘度的羟丙基甲基纤维素(也称为羟丙甲纤维素或HPMC)。在本发明中,羟丙基甲基纤维素以两种粘度存在,即80,000-120,000cps和约50cps。粘度为80,000-120,000的合适的HPMC为羟丙甲纤维素2208USP,其包含在葡萄糖C2、C3和C6羟基部分的19-24%的甲氧基醚取代和7-12%的羟基丙氧基醚取代,并具有约100,000cps的粘度。粘度是在20℃下在浓度为2%的水溶液中测得。合适的HPMC(80,000-120,000)是HPMC K100M。具有约50cps粘度的合适的HPMC是HPMC E50LV。

[0148] 在一些实施方案中,HPMC(80,000-120,000)可以由粘度为80,000-120,000cps的羟丙基纤维素(HPC)代替。

[0149] 在一些实施方案中,HPMC或HPC(80,000-120,000)为HPMC(80,000-120,000),特别是HPMC K100M。

[0150] 在一些实施方案中,HPMC(约50cps)为HPMC E50LV。

[0151] 在一些实施方案中,HPMC或HPC(80,000-120,000)与HPMC(约50cps)的比例在1.5:1-1:1.5的范围内,特别是约1:1。

[0152] 在一些实施方案中,式(I)的化合物与总的HPMC或者与HPMC或HPC(80,000-120,000)和HPMC(约50cps)的比例为1:2-1:6,特别是约1:3至1:5,更特别是约1:3。

[0153] 在一些实施方案中,式(I)的化合物以芯的10-30%w/w、特别是芯的15-25%w/w、更特别是芯的约20%w/w的量存在。

[0154] 在一些实施方案中,HPMC或HPC(80,000-120,000)以芯的20-40%w/w、特别是芯的25-35%w/w,更特别是芯的约30%w/w的量存在。

[0155] 在一些实施方案中,HPMC(约50cps)以芯的10-40%w/w、特别是芯的20-35%w/w或25-35%w/w,更特别是芯的约30%w/w的量存在。

[0156] 在一些实施方案中,芯还包含药学上可接受的赋形剂,例如粘合剂和/或润滑剂。合适的粘合剂包括二糖,例如蔗糖和乳糖;多糖,例如淀粉和诸如微晶纤维素、纤维素醚和羟丙基纤维素(HPC)的纤维素衍生物;糖醇,例如木糖醇、山梨糖醇或麦芽糖醇;蛋白质,例如明胶;以及合成聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙二醇(PEG)。在一个具体实施方案中,粘合剂是微晶纤维素。

[0157] 在一些实施方案中,粘合剂以芯的10-30%w/w、特别是芯的约15-25%w/w、更特别是芯的约18%w/w的量存在。在一些实施方案中,式(I)的化合物例如米力农和粘合剂例如微晶纤维素一起以芯约30-50%、特别是芯的约40%w/w存在于芯中。在一些实施方案中,式(I)的化合物与粘合剂的比例为1:2-2:1,特别是约1:1。

[0158] 合适的润滑剂包括诸如硬脂酸镁、植物硬脂和硬脂酸的脂肪、滑石或二氧化硅。在具体实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0159] 在一些实施方案中,润滑剂以芯的0.5-5%w/w、特别是芯的约1-3%w/w、特别是芯的约2%w/w的量存在。

[0160] 在另一个实施方案中,芯包含式(I)的化合物、包含至少两种天然树胶的亲水性基质和至少一种药学上可接受的赋形剂;

[0161] 其中两种天然树胶的比例为2:1-1:2;且

[0162] 式(I)的化合物与亲水性基质的比例为1:1-1:2.5。

[0163] 合适的天然树胶包括瓜尔胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、黄原胶、角叉菜胶(ι 和 λ)、Linn胶、藻酸盐、硬葡聚糖、右旋糖酐、壳多糖和壳聚糖、果胶、和包括刺槐豆胶的半乳甘露聚糖。在一些实施方案中,亲水性基质包括黄原胶或刺槐豆胶。在一个具体实施方案中,亲水性基质包括黄原胶和刺槐豆胶。

[0164] 在一些实施方案中,黄原胶与刺槐豆胶的比例为约1.5:1-1:1.5,特别是约1:1。

[0165] 在一些实施方案中,式(I)的化合物与亲水性基质的比例为1:1-1:2,特别是约1:1.5。

[0166] 在一些实施方案中,式(I)的化合物以芯的15-25%w/w、特别是芯的18-22%w/w、更特别是芯的约20%w/w的量存在。

[0167] 在一些实施方案中,亲水性基质以芯的20-40%w/w、特别是芯的25-35%w/w、更特别是芯的约30%w/w的量存在。对于黄原胶与刺槐豆胶的1:1的比例,每种胶的量为芯的约15%w/w。

[0168] 在一些实施方案中,赋形剂选自粘合剂、填充剂、助流剂、润滑剂及其混合物。

[0169] 合适的粘合剂包括二糖,例如蔗糖和乳糖;多糖,例如淀粉和诸如微晶纤维素、纤维素醚和羟丙基纤维素(HPC)的纤维素衍生物;糖醇,例如木糖醇、山梨糖醇或麦芽糖醇;蛋白质,例如明胶;以及合成聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙二醇(PEG)。在具体实施方案中,粘合剂是微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)或微晶纤维素和PVP的混合物。

[0170] 在一些实施方案中,粘合剂以芯的17-30%w/w、更特别是芯的约23.5%w/w的量存在。在一些实施方案中,粘合剂包含约20%w/w的微晶纤维素和约3.5%w/w的PVP。

[0171] 合适的填料或填充剂包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、碳酸钙和磷酸氢钙。在一个具体实施方案中,填料是乳糖。

[0172] 在一些实施方案中,填料以芯的20%w/w、特别是芯的约25%w/w的量存在于芯中。

[0173] 合适的助流剂包括气相二氧化硅、滑石和碳酸镁。在一个具体实施方案中,助流剂是气相二氧化硅。

[0174] 在一些实施方案中,助流剂以芯的约0.5-1.5%w/w、特别是芯的约1%w/w的量存在。

[0175] 合适的润滑剂包括诸如硬脂酸镁、植物硬脂精和硬脂酸的脂肪、滑石或二氧化硅。在具体实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0176] 在一些实施方案中,润滑剂以芯的0.25-1%w/w、特别是芯的约0.5%w/w的量存在。

[0177] 在另一个实施例中,芯包括:

[0178] (i) 包含式(I)的化合物、一种或多种聚合物和一种或多种赋形剂的包衣组合物,和

[0179] (ii) 惰性球形颗粒;

[0180] 其中包衣组合物包覆在球形颗粒的表面上;

[0181] 其中式(I)的化合物与球形颗粒的比例为约1:5-1:25;和

[0182] 其中包衣的颗粒还包括密封包衣。

[0183] 惰性球形颗粒可以是微粒体系中常用的任何惰性球形颗粒。通常,惰性球形颗粒的直径为0.06-2mm。合适的惰性球形颗粒是糖和/或淀粉球形颗粒。这样的颗粒适合于配制成胶囊或片剂。微粒剂量体系可以为延长释放制剂提供以下益处:

[0184] • 较少依赖胃排空,导致胃通过时间的个体内部/个体之间差异较小(尺寸小于2mm,即使在幽门关闭时也能连续离开胃);

[0185] • 颗粒分布更好,避免局部刺激的可能性;

[0186] • 改性释放制剂的药物安全性得到改善,如果损坏,不容易失效;

[0187] • 当结肠是唯一的吸收窗口时,通常使用多颗粒剂型选择性地递送到结肠,多颗粒剂型也可用于连续GI吸收。此外,可以混合具有不同释放曲线的颗粒以优化在肠道不同区域中的暴露。

[0188] 在一些实施方案中,用式(I)的化合物制备包含包衣聚合物和诸如粘合剂的赋形剂的包衣组合物。然后将包衣组合物包覆到球形颗粒上。

[0189] 除了式(I)的化合物之外,合适的包衣组合物还包括聚合物、增塑剂和粘合剂。如果需要,包衣组合物可以溶解或悬浮在合适的溶剂例如水中以供施用。合适的聚合物包括

聚乙烯醇 (PVA) 或纤维素聚合物例如HPMC、羟丙基纤维素 (HPC)、羟乙基纤维素 (HEC)、甲基纤维素 (MC)、乙基纤维素 (EC) 和羧甲基纤维素 (CMC)。合适的增塑剂包括丙二醇、聚乙二醇 (PEG)、癸二酸二丁酯、甘油、柠檬酸三乙酯和邻苯二甲酸二乙酯。在一个具体实施方案中，聚合物是HPMC，增塑剂是PEG，例如以商标OPADRY CLEAR (注册商标) 出售的包衣组合物。在另一个具体实施方案中，聚合物是PVA，增塑剂是PEG和/或甘油，例如以商标OPADRY II (注册商标) 出售的包衣组合物。

[0190] 包衣组合物还可以包含粘合剂。合适的粘合剂包括二糖，例如蔗糖和乳糖；多糖，例如淀粉和诸如微晶纤维素、纤维素醚和羟丙基纤维素 (HPC) 的纤维素衍生物；糖醇，例如木糖醇、山梨糖醇或麦芽糖醇；蛋白质，例如明胶；以及合成聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 和聚乙二醇 (PEG) 的。在一个具体实施方案中，粘合剂是PVP。

[0191] 在一些实施方案中，式 (I) 的化合物与聚合物/增塑剂共混物的比例为约1.5:1-2:1，特别是约1.6:1-1.8:1。

[0192] 在一些实施方案中，式 (I) 的化合物与粘合剂的比例在8:1-12:1的范围内，特别是约11:1。

[0193] 在一些实施方案中，式 (I) 的化合物与球形颗粒的比例为约1:10-1:25，特别是约1:15-1:20。

[0194] 密封包衣/缓冲包衣

[0195] 在一些实施方案中，本发明的制剂可包括密封包衣。密封包衣可以施用于芯上，例如在球形颗粒的药物包衣上，或者可以用作通过芯的压制形成的片剂上的包衣，也可以例如在制剂的层之间，例如在芯和缓释包衣(密封包衣)或缓释包衣和肠溶释放包衣(缓冲包衣)之间。密封包衣或缓冲包衣可包含聚合物和增塑剂。合适的聚合物包括聚乙烯醇 (PVA) 或纤维素聚合物例如HPMC、羟丙基纤维素 (HPC)、羟乙基纤维素 (HEC)、甲基纤维素 (MC)、乙基纤维素 (EC) 和羧甲基纤维素 (CMC)。合适的增塑剂包括丙二醇、聚乙二醇 (PEG)、癸二酸二丁酯、甘油、柠檬酸三乙酯和邻苯二甲酸二乙酯。在一个具体实施方案中，聚合物是HPMC，增塑剂是PEG，例如，以商标OPADRY CLEAR (注册商标) 出售的包衣组合物。在另一个具体实施方案中，聚合物是PVA，增塑剂是PEG和/或甘油，例如以商标OPADRY II (注册商标) 出售的包衣组合物。密封包衣或缓冲包衣还可包含颜料以产生所需的颜色，例如包含二氧化钛以产生白色。密封包衣或缓冲包衣可以以制剂的3-15%w/w、特别是5-12%w/w、更特别是5-10%w/w的量存在。

[0196] 缓释包衣

[0197] 上述制剂包括缓释包衣。合适的缓释包衣包括纤维素衍生物包衣，例如HPMC、HPC、HEC、EC、MC和CMC、或丙烯酸及其酯或甲基丙烯酸或其酯的共聚物，例如以商标Eudragit®出售的那些，包括RL30D、RLP0、RL100、RS30D、RSP0、RS100、NE30D、NE40D和L100。在具体实施方案中，缓释包衣可以包含不溶于水的乙基纤维素 (EC)，在这种情况下，缓释包衣可以任选地包括低含量的水溶性聚合物，例如低粘度HPMC (例如:6cps)，例如Opadry ClearTM。在其它实施方案中，缓释包衣可以包含丙烯酸、丙烯酸酯、甲基丙烯酸或甲基丙烯酸酯，任选地包括低含量的具有季铵基团的甲基丙烯酸酯(甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵)共聚物。该缓释包衣可以由丙烯酸乙酯(A)，甲基丙烯酸甲酯(B)和低含量的具有季铵基团的甲基丙烯酸酯(甲基丙烯酰氧乙基三甲基氯化铵) (C)的共聚物的一种或多种组成。对于本实施方案的

聚合物材料,单体A:B的摩尔比在1:1-1:3的范围内,优选为1:2;单体A:C的摩尔比在1:0.01-1:0.5的范围内,优选在0.05-0.25的范围内。当一个或多个层包含两种共聚物的共混物时,第一种共聚物中的单体A:B:C的摩尔比约为1:2:0.2,第二共聚物中的单体A:B:C的摩尔比例为1:2:0.1,并且第一共聚物和第二共聚物的比例在1:5-1:15的范围内,特别是约1:9。

[0198] 缓释包衣还可以包含润滑剂。缓释包衣还可以包含增塑剂。缓释包衣还可以包含抗粘连剂(anti-tacking agent)。

[0199] 在一个具体实施方案中,缓释包衣包含乙基纤维素如Aquacoat ECD 30和HPMC 6cps如Opadry Clear,其中EC和HPMC的比例在19:1-4:1的范围内,特别是约9:1。

[0200] 在一个具体实施方案中,缓释包衣包含乙基纤维素如Aquacoat ECD 30和HPMC6cps如Opadry Clear及增塑剂,其中EC和HPMC的比例在19:1-4:1范围内,特别是约9:1,EC与增塑剂的比例在9:1-2:1的范围内,特别是约3:1。

[0201] 在一个具体实施方案中,缓释包衣包含乙基纤维素如Aquacoat ECD 30和HPMC6cps如Opadry Clear,并且还包含滑石和增塑剂,其中EC和HPMC的比例在19:1-4:1,特别是约9:1;EC与滑石的比例在19:1-4:1范围内,特别是约9:1,EC与增塑剂的比例在9:1-2:1的范围内,特别是约3:1。

[0202] 在一个具体实施方案中,缓释包衣包含Eudragit RS30D、Eudragit RL30D或其混合物,其中第一共聚物和第二共聚物的比例在1:5-1:15的范围内,特别是约1:9。

[0203] 缓释包衣可以应用于片剂形式或药物包覆的球形颗粒的制剂。

[0204] 在一些实施方案中,制剂可以包含多于一种缓释包衣。在一些实施方案中,可存在第一缓释包衣,随后是第二缓释包衣。第一缓释包衣和第二缓释包衣可以相同或不同。例如,第一包衣可以为乙基纤维素包衣,第二包衣为Eudragit包衣例如Eudragit RS30D和Eudragit RL30D的组合,或第一包衣可以为Eudragit RS30D和Eudragit RL30D的组合,第二包衣可以为Eudragit RS30D。

[0205] 通常,缓释包衣将以缓释包衣制剂的1-40%w/w,特别是3-30%,更特别是5-25%的量存在。在一个实施方案中,乙基纤维素包衣可以以缓释包衣制剂的3-15%w/w,特别是5-10%的量存在,例如约7.5%或可以以缓释包衣制剂的约5%w/w的量存在。在另一个实施方案中,乙基纤维素包衣可以以缓释包衣制剂的约10%w/w的量存在。在又一个实施方案中,Eudragit RL30D和Eudragit RS30D的缓释包衣可以以缓释包衣制剂的约25%w/w的量存在,并且还可以包含Eudragit RS30D的缓释包衣,其可以以缓释包衣制剂的约15%w/w的量存在。

[0206] 肠溶释放包衣

[0207] 任选地,上述任何制剂可以包括肠溶释放包衣。合适的肠溶性包衣包括纤维素包衣,例如邻苯二甲酸乙酸纤维素聚合物或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯聚合物或丙烯酸及其酯或甲基丙烯酸或其酯的共聚物,例如以商标Eudragit®出售的那些,包括L100、L100-55和S100。在具体实施方案中,肠溶释放包衣可以包含聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)共聚物1:1(Eudragit L100-55);聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)共聚物1:1(Eudragit L100)和甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)(Eudragit S100)。在优选的实施方案中,肠溶释放包衣是聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)共聚物1:1(Eudragit L100-55)或其水分散体。

(Eudragit L30D-55)。

[0208] 肠溶释放包衣还可以包含润滑剂。肠溶释放包衣还可以包含增塑剂。肠溶释放包衣还可以包含抗粘连剂。

[0209] 在一个具体实施方案中,肠溶释放包衣包含Eudragit L100-55。

[0210] 在一个具体实施方案中,肠溶释放包衣包含Eudragit L100-55和增塑剂,其中聚合物和增塑剂的比例在19:1-4:1的范围内,特别是约9:1。

[0211] 在一个具体实施方案中,肠溶释放包衣包含Eudragit L100-55、增塑剂和抗粘合剂,其中聚合物和增塑剂的比例为19:1-4:1,特别是约9:1,聚合物与抗粘合剂的比例为4:1-1:4,优选为3:1-1:3,更优选为3:2-2:3,例如3:2或1:1。

[0212] 通常,肠溶释放包衣将以肠溶释放包衣制剂的20-60%w/w的量存在,例如20-50%w/w,特别是25-40%w/w,例如肠溶释放包衣制剂的约40%w/w或30%w/w。在一个实施方案中,聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯)共聚物1:1(Eudragit L100-55)的包衣可以以肠溶释放包衣制剂的约30%w/w的量存在。

[0213] 制剂

[0214] 在一些实施方案中,本发明的制剂可进一步包括赋形剂,例如分散剂、溶剂、防腐剂、调味剂、微生物阻滞剂等。分散剂的实例包括植物油、脂族或芳族烃(例如正癸烷、正己烷等)、脂族或芳族酯(例如辛酸酯)和酮。与水不易混溶的溶剂(例如二氯甲烷、氯仿和氟化烃)也是分散剂的实例。分散剂可以在形成基质过程中和/或制备本发明之后但是给药之前从制剂中除去。合适的防腐剂和抗微生物剂包括例如EDTA、苯醇、亚硫酸氢盐、月桂酸的单甘油酯(甘油一月桂酸酯(Monolaurin))、癸酸和/或其可溶性碱性盐或其单甘油酯(一癸酸甘油酯(Monocaprin))、依地酸酯和癸酸和/或其可溶性碱性盐或其单甘油酯(一癸酸甘油酯(Monocaprin))和依地酸酯。

[0215] 用于本发明方法的药物组合物可以使用本领域已知的方法配制和施用。配制和给药技术可以在例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Loyd V.Allen,Jr (Ed),The Pharmaceutical Press,London,22nd Edition,September 2012;Martindale:The Complete Drug Reference,Alison Brayfield (Ed),Pharmaceutical press,London,38th Edition,2014;和Handbook of Pharmaceutical Excipients,Raymond C.Rowe et al (Eds),Pharmaceutical Press,London,Seventh Edition,2012中找到配制方法和试剂。

[0216] 适于静脉内使用的药物形式包括无菌可注射溶液或分散体,以及用于临时制备无菌可注射溶液的无菌粉末。它们在制造和储存条件下应该是稳定的,并且可以防止还原或氧化和微生物如细菌或真菌的污染作用。

[0217] 用于静脉内溶液或分散体的溶剂或分散介质可以含有用于化合物的任何常规溶剂或载体体系,并且可以含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇等)、其合适的混合物和植物油。合适的流动性可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣、在分散体的情况下通过维持所需的粒径和通过使用表面活性剂来维持。必要时,通过包含各种抗生素和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)带来预防微生物的作用。在许多情况下,优选包括调节摩尔渗透压浓度的试剂,例如糖或氯化钠。优选地,用于注射的制剂将与血液等渗。通过在组合物中使用延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶,可以延长静脉内组合物的吸收。

[0218] 通过将所需量的活性化合物在适当的溶剂中与各种其它成分(例如上述的那些)根据需要进行合并,然后过滤灭菌来制备无菌静脉溶液。通常,通过将各种灭菌的活性成分并入无菌载体中来制备分散体,所述无菌载体含有碱性分散介质和选自上述列举的那些之中所需的其它成分。在用于制备无菌静脉内溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法为将预先无菌过滤的活性成分溶液加上任何其他所需成分进行真空干燥或冷冻干燥。

[0219] 口服制剂可以是任何类型的固体口服剂型,例如片剂、微型片(minitablet)或胶囊剂。例如,本发明的制剂可以被压制成片剂形式,或者包衣的颗粒剂可以被填充到胶囊中。用于制备固体口服剂型的技术是本领域已知的。

[0220] 在本发明的一个具体实施方案中,提供了包含聚合物基质中的式(I)的化合物、聚合物基质和具有密封包衣的式(I)的化合物混合物的制剂。密封包衣的聚合物基质中的式(I)的化合物具有缓释包衣,并且制剂还包含肠溶释放包衣。任选地,在缓释包衣和肠溶释放包衣之间存在缓冲包衣。

[0221] 在一些实施方案中,式(I)的化合物是米力农。在一些实施方案中,芯的聚合物基质为HPMC或HPC(80,000-120,000)和HPMC(50cps),其比例为2:1-1:2,特别是1.5:1-1:1.5,更特别是约1:1。在一些实施方案中,密封包衣包含选自HMPG或PVA的聚合物和选自PEG和/或甘油的增塑剂。在一些实施方案中,缓冲包衣包含选自HMPG或PVA的聚合物和选自PEG和/或甘油的增塑剂。在一些实施方案中,缓释包衣包含乙基纤维素。在一些实施方案中,肠溶释放包衣包括邻苯二甲酸乙酸纤维素聚合物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯聚合物或丙烯酸与其酯或甲基丙烯酸及其酯的共聚物。

[0222] 在一些实施方案中,制剂可包含其他药物或与其他药物顺次和/或分开施用。这些药物包括血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂,例如但不限于依那普利和雷米普利;血管紧张素受体阻断剂,例如但不限于厄贝沙坦和坎地沙坦;钙通道阻断剂,例如但不限于硝苯地平和地尔硫卓;β-受体阻滞剂,例如但不限于美托洛尔和卡维地洛;利尿剂,例如但不限于呋塞米、氢氯噻嗪和螺内酯;以及血管扩张剂,例如但不限于硝酸盐和肼屈嗪。

[0223] 为了使本发明可以容易地被理解并付诸实践,现在将通过以下非限制性实施例来描述特定的优选实施方案。

[0224] 实施例

[0225] 在PCT申请PCT/AU2012/000967(公开为WO 2013/023250 A1)中描述了本发明的式(I)的化合物的缓释制剂,特别是米力农缓释制剂,该制剂在经过胃肠道期间遇到的不同环境下获得期望的释放曲线。获得所需释放曲线的制剂的实例如下所述。式(I)的化合物的缓释制剂的释放曲线可以根据WO 2013/023250 A1中描述的溶出度研究方法来确定。

[0226] 实施例1:包含羟丙基甲基纤维素基质的微型片制剂

[0227] 制造配方:

[0228]

成分	mg/片	700g
米力农	2.0	140.0
HPMCK 100	3.0	210.0
HPMCE50	3.0	210.0
Avicel PH 102	1.3	91.0
颗粒外		

Avicel PH 102	0.5	35.0
硬脂酸镁	0.2	14.0
总计	10.0	700.0

- [0229] 步骤1:称重
- [0230] 分别称取所有成分加入双线塑料袋(double polybag) 和/或牛油纸。
- [0231] 步骤2:筛选
- [0232] 1. 将HPMC 50cps、米力农、HPMCK100M和Avicel PH102通过ASTM40目筛选。
- [0233] 步骤3:造粒
- [0234] 1. 将上述筛选的成分(颗粒内)加入快速混合造粒机中。
- [0235] 2. 以150rpm的叶轮速度干混合5分钟。
- [0236] 3. 然后在2分钟内缓慢加入420g纯化水,并在150rpm下湿混(wet massing) 2分钟,切刀的转速为1500rpm。
- [0237] 4. 最后,从碗中取出湿颗粒。
- [0238] 步骤4:干燥
- [0239] 1. 湿物质在快速干燥器中在50℃的产物温度下干燥45分钟,直到水分含量降至3-4% w/w。
- [0240] 2. 颗粒通过ASTM 30目筛选
- [0241] 步骤5:研磨(颗粒)
- [0242] 1. 颗粒通过筛号1016(1mm) 使用Co-mil研磨。
- [0243] 2. 将步骤4和5的颗粒混合在一起
- [0244] 步骤6:筛选
- [0245] 1. 通过ASTM 40目筛选颗粒外Avicel。
- [0246] 2. 通过ASTM 60目筛选硬脂酸镁。
- [0247] 步骤7:共混(颗粒外)
- [0248] 1. 将颗粒和颗粒外Avicel在15rpm下在双锥形混合机中一起混合5分钟。
- [0249] 2. 将颗粒和硬脂酸镁在15rpm下在双锥形混合机中一起混合15分钟。
- [0250] 3. 将润滑的颗粒从双锥形混合机中取出并为压缩做准备。
- [0251] 步骤8:压缩
- [0252] 1. Cadmach CU 20压缩机用一个“D”型机床安装多尖端上模座固定。
- [0253] a. 上冲头:2mm,圆形,标准凹(12尖端)
- [0254] b. 下冲头:2mm,圆形,标准凹(12尖端)
- [0255] 步骤9:芯微型片的工艺中质量控制测试

0256]	工艺中参数	值/观察
-------	-------	------

	平均值	最小值	最大值
0257]	硬度(N)	20.5	15
	厚度(mm)	2.69	2.65
	重量(mg)	10.10	9.91
			10.54

[0258] 步骤10:包衣(密封包衣)

[0259] 1. 使用Opadry(白色)密封包衣微型片,薄膜包衣的增重为10%w/w。

[0260] 2. 使用底部喷雾容器(2.4升)按照以下设备参数进行包衣:

包衣工艺参数	值
内部温度	45-55°C
产品温度	38-42°C
排气温度	35-45°C
鼓风机速度	60-80%
喷雾泵速度(rpm)	5-15
雾化(巴)	0.9-1.2
空气流量(cfm, 立方英尺 每分钟)	65-94

[0261] [0262] 步骤11:密封包衣的微型片的工艺中质量控制测试

工艺中参数	值/观察		
	平均值	最小值	最大值
硬度(N)	28.5	25	37
厚度(mm)	2.95	2.89	3.02
重量(mg)	10.90	11.12	11.35

[0263] [0264] 步骤12:缓释包衣

[0265] 1. 使用Aquacoat ECD 30(乙基纤维素分散体)进行微型片的7.5%w/w缓释包衣,其中使用柠檬酸三乙酯作为增塑剂。

成分	与 EC 固体的比例	总溶解固体(TDS)(g)	使用量 (g)
Aquacoat ECD (作为 30% w/w 分散体)		24.78	82.76
Opadry Clear	10%	2.48	2.48

滑石	10%	2.48	2.48
柠檬酸三乙酯	25%	6.21	6.21
纯化水	15%溶液适量(QS)	---	146.02
总计		36.00	239.95

[0266] [0267] 2. 通过Wurster包衣机(底部喷雾容器2.4升)按照以下设备参数进行包衣:

[0269]

包衣工艺参数	值
内部温度	50-60 °C
产品温度	38-42 °C
排气温度	35-45 °C
鼓风机速度	60-84%
喷雾泵速度 (rpm)	5-15
雾化(巴)	0.9-1.2
空气流量 (cfm)	65-95

[0270] 3. 包衣后, 在热空气烘箱中, 在60°C左右的产品温度下固化2小时。

[0271] 步骤13: 缓释包衣的微型片的工艺中质量控制测试

[0272]

工艺中参数	值/观察		
	平均值	最小值	最大值
硬度(N)	37	30	45
厚度(mm)	3.03	2.98	3.15
重量(mg)	11.76	11.65	11.88

[0273] 步骤14: 缓冲包衣

[0274] 1. 使用Opadry (白色) 进行增重为5% w/w的缓冲包衣。

[0275] 2. 使用底部喷雾容器(2.4升) 按照以下设备参数进行包衣:

[0276]

包衣工艺参数	值
内部温度	45-55 °C
产品温度	38-42 °C
排气温度	35-45 °C
鼓风机速度	60-80%

[0277]

喷雾泵速度(rpm)	5-15
雾化(巴)	0.9-1.2
空气流量(cfm)	65-94

[0278] 步骤15: 肠溶包衣

[0279] 1. 使用Eudragit L30D55聚合物, 以30% w/w的增重对经缓冲包衣的微型片进行肠溶包衣, 其中使用滑石作为抗粘连剂, 柠檬酸三乙酯用作增塑剂。

成分	与 Eudragit 固体的比例	TDS (g)	使用量(g)
Eudragit L30 D55		90.00	300.00
滑石	50	45.00	45.00
柠檬酸三乙酯	10	9.00	9.00
纯化水	20% 溶液适量(QS)	---	366.00
总计		144.0	

[0281] 2. 使用底部喷雾容器(2.4L)按照以下设备参数进行包衣,

包衣工艺参数	值
内部温度	28-34 °C
产品温度	25-30 °C
排气温度	28-32 °C
鼓风机速度	50-98%
喷雾泵速度 (rpm)	5-14
雾化(巴)	0.8-1.3
空气流量 (cfm)	60-100

[0283] 3. 包衣后,在热空气烘箱中,在产品温度40°C下,将微型片固化2小时。

[0284] 步骤16:肠溶包衣微型片的工艺中质量控制测试

工艺中参数	值/观察		
	平均值	最小值	最大值
硬度(N)	54.5	42	67
厚度(mm)	3.23	3.18	3.26
重量(mg)	16.10	15.80	16.45

[0286] 实施例2:包含天然树胶的亲水性基质的微型片制剂

成分	原料量 (g)
米力农	50.25
黄原胶	37.50
刺槐胶	37.50
Avicel PH102	49.75
无水乳糖	62.50
PVPK30	8.75
气相二氧化硅(Aerosil)	2.50
硬脂酸镁	1.25
总计	250.0

[0288] 步骤1:配药

[0289] 分别称取所有成分加入双线塑料袋。基于以下计算称量米力农的量:

- [0290] 测定的米力农含量=99.70% (作为基准)。
- [0291] mg/片米力农=米力农的理论量(mg/片)×100/测定的米力农含量=2.00×100/99.7=2.01mg
- [0292] 用微晶纤维素调节API (活性药物成分) 的量。
- [0293] 步骤2:筛选
- [0294] 1.除硬脂酸镁以外的所有成分均通过ASTM 40目筛选。
- [0295] 2.硬脂酸镁通过ASTM 60目筛选。
- [0296] 步骤3:混合
- [0297] 1.将来上表中的成分1-3转移到0.5L Turbula Shaker Mixer容器中,并在49rpm下共混10分钟。
- [0298] 2.然后加入成分4-7,并在49rpm下进一步共混10分钟。
- [0299] 3.然后加入成分8,并在49rpm下润滑5分钟。
- [0300] 4.共混物最终被收集到双线塑料袋中。
- [0301] 步骤4:压缩
- [0302] 1.Cadmach CU 20压缩机用一个“D”型机床安装多尖端上模座固定。
- [0303] a.上冲头:2mm,圆形,标准凹(12尖端)
- [0304] b.下冲头:2mm,圆形,标准凹(12尖端)
- [0305] 2.使用Cadmach CU 20压缩机压片。通过旋转手轮手动压制以获得足够的硬度和厚度。
- [0306] 步骤5:芯微型片的工艺中质量控制测试

工艺中参数	值/观察		
	平均值	最小值	最大值
硬度(N)	28	23	35
厚度(mm)	2.47	2.42	2.53
重量(mg)	10	9.0	10.0
脆性	无		

- [0308] 步骤5:密封包衣
- [0309] 1. 使用Opadry (白色) 作为薄膜包衣剂,以3% w/w的增重密封包衣微型片。将Opadry薄膜包衣体系粉末加入水中并用螺旋桨搅拌器混合45分钟。根据制造商的说明制得包衣悬浮液。
- [0310] 2. 使用Gansons包衣机(GAC-275) 按照以下参数进行包衣:

包衣工艺参数	值
内部温度	60-62.3°C
产品温度	38-40°C
排气温度	39-40°C
喷雾泵速度(rpm)	2-3
雾化空气(kg/cm ²)	0.2

风机风压 (kg/cm^2)	0.2
----------------------------------	-----

[0312] 步骤6:密封包衣的微型片的工艺中质量控制测试

工艺中参数	值/观察		
	平均值	最小值	最大值
硬度(N)	32	29	38
厚度(mm)	2.52	2.50	2.55
重量(mg)	10.3	10.1	10.5

[0314]	脆性	无
--------	----	---

[0315] 步骤7:微型片的缓释(SR)包衣

[0316] 1. 使用柠檬酸三乙酯作为增塑剂,用乙基纤维素分散体(Aquacoat ECD30D)以5% w/w的增重SR包衣微型片。

[0317]	成分	量(g)
	乙基纤维素水分散体ECD30D	140.28g
	柠檬酸三乙酯	8.42g

[0318] 2. 使用Gansons包衣机(GAC-275)按照以下参数进行包衣:

[0319]	包衣工艺参数	值
	内部温度	56-59°C
	产品温度	38-40°C
	排气温度	39-40°C
	喷雾泵速度 (rpm)	2-2.5
	雾化空气 (kg/cm^2)	0.2
	风机风压 (kg/cm^2)	0.2

[0320] 3. 在真空烘箱(无真空)中,在60°C下将微型片固化2小时。

[0321] 步骤8:SR包衣微型片的工艺中质量控制测试

[0322]	工艺中参数	值/观察		
		平均值	最小值	最大值
	硬度(N)	37.4	34	41
	厚度(mm)	2.65	2.61	2.68
	重量(mg)	10.62	10.2	10.9

[0323] 步骤9:缓冲包衣

[0324] 1. 使用Opadry(白色)作为薄膜包衣剂,以5% w/w的增重密封包衣微型片,如批次-028的步骤5所述。

[0325] 2. 通过Wurster包衣机的2.4L容器(GPCG 1.1)按照以下参数进行包衣:

包衣工艺参数		值
[0326]	内部温度	58-60.3°C
	产品温度	39-40°C

[0327]	排气温度	39-40°C
	喷雾泵速度(rpm)	2-4
	雾化空气(kg/cm ²)	0.2
	风机风压(kg/cm ²)	0.2

[0328] 步骤10:缓冲包衣的微型片的工艺中质量控制测试

工艺中参数	值/观察		
	平均值	最小值	最大值
硬度(N)	41.7	37	46
厚度(mm)	2.74	2.70	2.78
重量(mg)	11.15	11.03	11.23

[0330] 步骤11:肠溶包衣

[0331] 1. 对经缓冲包衣的微型片进行肠溶包衣,其中Eugragit L30D55用作肠溶性聚合物,柠檬酸三乙酯用作增塑剂,滑石用作抗粘连剂。

成分	量(g)
Eugragit L30D55	333.33g
柠檬酸三乙酯	10.00g
滑石	50.00g

[0333] 2.通过Wurster包衣机2.4L容器(GPCG1.1)按以下参数进行包衣,以提供40%w/w的肠溶包衣。

包衣工艺参数		值
内部温度		27-32°C
产品温度		26-28°C
排气温度		26-28°C
鼓风机转速(%)		58-92
空气流量(cfm)		70-134
喷雾泵速度(rpm)		2-3
雾化空气(巴)		1.0-1.2

[0335] 步骤12:肠溶包衣的微型片的工艺中质量控制测试

[0336]	工艺中参数	值/观察		
		平均值	最小值	最大值

[0337]	硬度(N)	89.89	74	107
	厚度(mm)	3.08	3.03	3.14
	重量(mg)	15.61	15.58	15.65

[0338] 实施例3:米力农珠制剂

[0339]	序号	设备/仪器名称	制造商/供应商
	01	分析天平	塞多利斯(Sartorius)
	02	筛	Lab supplies India Pvt.Ltd.
	03	螺旋桨混合器	Hally Instruments
	04	Wurster包衣机2.4L (GPCG 1.1)	Glatt
	05	均质机	Silversons
	06	真空干燥箱	Servewell instruments

[0340]	成分	制造商	固体%	量(g)
	米力农	Chemzam Pharmatech	61	45.00
	Kollidon 30(粘合剂)	巴斯夫(BASF)	6	4.50
	Opadry(白色)	Colorcon	33	24.50
	纯化水	FDCIn-house		495.23

[0341] 步骤1:药物分层

[0342] 1. 药物分散体制备程序:

[0343] a. 米力农、Kollidon 30和Opadry(白色)通过ASTM 30目筛选。将所有成分收集到单线塑料袋(single polybag)中。

[0344] b. 称取纯化水加入烧杯中,并置于螺旋桨混合器中以产生剧烈涡旋。

[0345] c. 将来自步骤a.的成分缓慢地加入保持涡旋的水中。完全添加后,降低螺旋桨搅拌机的速度以避免涡旋。混合30分钟。

[0346] 2. 由Wurster包衣机进行药物分层

[0347] a. Wurster包衣机配有以下附件:

[0348] i) 2.4L底部喷雾容器

[0349] ii) 20mm高的Wurster柱

[0350] iii) 1.2mm液体喷嘴衬垫

[0351] b. 将350.0g糖球(30/35#) [Werner, 德国]转移到容器中。

[0352] c. 将糖球加热以达到40°C的产品温度。

[0353] d. 在255分钟包衣时间内按照以下记录的参数将药物分散体包覆在糖球上:

包衣工艺参数	值
内部温度	45-50°C
产品温度	39-42°C

排气温度	36-41°C
鼓风机转速	60-77%
喷雾泵速度 (rpm)	2-6
雾化(巴)	0.8-1.2
空气流量 (cfm)	73-92

[0355] e. 包衣后,停止蠕动泵,使产物温度达到44°C,然后停止包衣工艺。

[0356] f. 总产量为390.43g。

[0357] 确定珠的喷涂时的增重 (%w/w) 有两种方法。

[0358] 方法A:

[0359] 增重只能在完整的包衣工艺后计算出,然后可以使用以下公式计算增重:

[0360] 实际增重%w/w=最终重量-初始重量/初始重量×100

[0361] 方法B:

[0362] 包衣分散体/溶液应按照上述说明精确制备,除了制备增重40%w/w的肠溶包衣时需要额外10%的溶液以弥补工艺内的损失。由于相当于40%w/w的溶液量完全喷涂在珠上,所以认为实现的最终增重为40%w/w。

[0363] 步骤2:药物分层珠的密封包衣(10%w/w)

[0364] 1.GPCG1.1配备以下附件,

[0365] a.2.4L底部喷雾容器

[0366] b.20mm高的Wurster柱

[0367] c.1.2mm液体喷嘴衬垫

[0368] 2.包衣溶液的制备

成分	制造商	数量(g)
Opadry(白色)	Colorcon	42.9
纯化水	FDCin-house	493.35

[0369] [0370] a.在称取量的水中产生剧烈的涡旋,并向其中缓慢加入Opadry(白色)。添加完成后,降低速度以避免涡旋。混合45分钟。

[0371] b.在260分钟的包衣时间内按照以下记录列参数将包衣溶液包覆在390.0g药物分层珠上:

包衣工艺参数	设定值	实际值
内部温度	47±5°C	44-51°C
产品温度	40±3°C	39-42°C
排气温度	40±3°C	39-41°C
鼓风机转速	57-70%	57-70%
喷雾泵速度 (rpm)	2-7	2-7
雾化(巴)	0.8-1.4	0.8-1.4
空气流量 (cfm)	NA	73-92

[0372] [0373] 注意:在开始包衣之前,将珠子加热到达40°C的产品温度。

[0374] c.包衣后,使温度达到45°C,然后停止包衣工艺。

[0375] 总产量为412.0g。

[0376] 步骤3A:对密封包衣的珠进行第一层缓释(SR)包衣(使用比例为9:1的Eudragit RS30D和Eudragit RL30D)以制备具有10%w/w包衣的珠。

[0377] 1.涂料分散体的制备:

成分	制造商	与总的 Eudragit 固体的比例(%)	TDS (g)	量(g)
[0378]	Eudragit RS30D	Evonik	90	22.91
	Eudragit RL30D	Evonik	10	2.55
	滑石	LuzenaCPharma	50	12.72
[0379]	柠檬酸三乙酯	Sigma-Aldrich	20	5.09
	纯化水	FDCIn-house		272.32
	总计			375.00

[0380] a.将Eudragit RL30D和Eudragit RS30D混合在一起加入烧杯中。

[0381] b.将滑石和柠檬酸三乙酯于纯化水中在均质器中转速为4500rpm的条件下均质10分钟。

[0382] c.然后将来自步骤a的聚合物分散体加入步骤b中所得的赋形剂分散体中,并使用螺旋桨混合器在380rpm下混合30分钟。

[0383] 2.将412.0g珠子转移到GPCG1.1的2.4L底部喷雾容器中并加热至28℃。

[0384] 3.在303分钟的时间内按照以下记录的参数对珠进行包衣以实现10%w/w的第一层SR包衣。

包衣工艺参数	值
内部温度	27-31℃
产品温度	25-27℃
排气温度	25-27℃
鼓风机转速	58-71%
喷雾泵速度 (rpm)	2-3
雾化(巴)	0.8-1.0
空气流量 (cfm)	71-98

[0386] 4.总产量为451.0g。将21.00g珠于真空烘箱中在50℃下固化30分钟,分析(溶解试验)未在真空下进行。

[0387] 步骤3B:对密封包衣的珠进行第一层缓释(SR)包衣(使用比例为9:1的Eudragit RS30D和Eudragit RL30D)以制备具有15%w/w包衣的珠。

[0388] 按照步骤3A中描述的程序,使用步骤3A中描述的Eudragit RS30D和Eudragit RL30D(比例为9:1)的缓释包衣分散体对根据步骤2制备的珠进行包衣,不同之处在于包衣持续足够长的时间以实现珠上的15%w/w的缓释包衣。

[0389] 步骤3C:对密封包衣的珠进行第一层缓释(SR)包衣(使用比例为9:1的Eudragit RS30D和Eudragit RL30D)以制备具有20%w/w包衣的珠。

[0390] 按照步骤3A中描述的程序,使用步骤3A中描述的Eudragit RS30D和Eudragit RL30D(比例为9:1)的缓释包衣分散体对根据步骤2制备的珠进行包衣,不同之处在于包衣持续足够长的时间以实现珠上的20%w/w的缓释包衣。

[0391] 步骤3D:对密封包衣的珠进行第一层缓释(SR)包衣(使用比例为9:1的Eudragit RS30D和Eudragit RL30D)以制备具有25%w/w包衣的珠。

[0392] 按照步骤3A中描述的程序,使用步骤3A中描述的Eudragit RS30D和Eudragit RL30D(比例为9:1)的缓释包衣分散体对根据步骤2制备的珠进行包衣,不同之处在于包衣持续足够长的时间以实现珠上的25%w/w的缓释包衣。

[0393] 步骤3E:使用Eudragit RS30D对经第一层SR珠进行第二层缓释(SR)包衣以制备具有30%w/w的总SR包衣的珠。

[0394] 1.包衣分散体的制备:

[0395]	成分	制造商	量(g)
Eudragit RS30D	Evonik	84.87	
滑石	LuzenaCPharma	12.72	
柠檬酸三乙酯	Sigma-Aldrich	5.09	
纯化水	FDCInhouse	169.64	

[0396] a.将Eudragit RS30D加入烧杯中。

[0397] b.将滑石和柠檬酸三乙酯于纯化水中在均质器中转速为4500rpm的条件下均质10分钟。

[0398] c.然后将来自步骤a的聚合物加入步骤b中所得的赋形剂分散体中,并使用螺旋桨混合器在380rpm下混合30分钟。

[0399] 2.将来自步骤3D的单层SR珠转移到GPCG1.1的2.4L底部喷雾容器中并加热至28°C。

[0400] 3.在足够长时间的包衣工艺中按照以下记录的参数对珠进行包衣以实现5%w/w的第二层SR包衣和30%的总SR包衣。

[0401]	包衣工艺参数	值
内部温度	27-31 °C	
产品温度	25-27 °C	
排气温度	25-27 °C	
鼓风机转速	58-71%	
喷雾泵速度(rpm)	2-3	
雾化(巴)	0.8-1.0	
空气流量(cfm)	71-98	

[0402] 4.在真空烘箱中在50°C下,将总产量的珠在50°C下固化30分钟,分析(溶解试验)未在真空下进行。

[0403] 步骤3F:使用Eudragit RS30D对第一层SR珠进行第二层缓释(SR)包衣以制备具有40%w/w的总SR包衣的珠。

[0404] 按照步骤3E中描述的程序,使用步骤3E中描述的Eudragit RS30D的缓释包衣分散体对根据步骤3D制备的珠进行包衣,不同之处在于包衣持续足够长的时间以实现15%w/w

的第二层缓释包衣和40%w/w的总的SR包衣。

[0405] 步骤4:SR包衣的珠的缓冲包衣(使用0padry(白色)进行包衣,增重为10%w/w)。

[0406] 1.包衣溶液的制备

成分	制造商	量(g)
0padry(白色)	Colorcon	43.44
纯化水	FDCin-house	680.56

[0408] 制备方法与上述步骤2(2)相同。

[0409] 2. 使用GPCG1.1底部喷涂组件,在180分钟的包衣工艺中按照记录的下列参数对珠进行包衣。

包衣工艺参数	值
内部温度	43-52°C
产品温度	39-43°C
排气温度	35-43°C

鼓风机转速	63-72%
喷雾泵速度(rpm)	2-4
雾化(巴)	1.0-1.2
空气流量(cfm)	72-91

[0412] 步骤5:使用Eudragit L30D55的肠溶增重为40%w/w的肠溶包衣。

[0413] 1.包衣溶液制备

成分	制造商	量(g)
Eudragit L30D55	Evonik	395.00
滑石	LuzenaCPharma	11.85
柠檬酸三乙酯	Sigma-Aldrich	59.25
纯化水	FDCInhouse	797.90

[0415] 注意:以上溶液是基于395.00g的包衣锅载荷(pan load),并且考虑到损失,提供20%的额外量的溶液。

[0416] 2.将滑石和柠檬酸三乙酯在水中均质10分钟。然后将该赋形剂分散体缓慢倒入Eudragit L30D55分散体中,同时以250rpm缓慢搅拌。最后将速度降至200rpm,并混合30分钟。

[0417] 3.首先,加热珠以达到28°C的产品温度,然后开始包衣,包衣持续765分钟,记录的参数如下,

包衣工艺参数	值
内部温度	28-32°C
产品温度	26-28°C
排气温度	26-29°C

鼓风机转速	63-75%
喷雾泵速度 (rpm)	2-7
雾化(巴)	1.2-1.5
空气流量 (cfm)	69-96

[0419] 最后,在设备中在40-43℃之间固化2小时。在该工艺结束时总产量为543.00g。

[0420] 实施例4:立即释放米力农制剂

序号	组分	% w/w	量/片剂(mg)
01	米力农	20	02
02	Avicel PH 102	30	
03	无水乳糖	45	
04	Kollidon 30	3.5	
05	气相二氧化硅	01	
06	硬脂酸镁	0.5	
总计		100	10.0

[0422] 程序:

[0423] 1.称重:

[0424] 将所有列出的成分精确称量加入双线塑料袋,加标签并标记。

[0425] 2.筛选:

[0426] 除硬脂酸镁以外的所有赋形剂和米力农均通过ASTM 40目筛选。

[0427] 硬脂酸镁通过ASTM 60目筛选。

[0428] 3.混合:

[0429] 将米力农和除了硬脂酸镁之外的其它赋形剂加入到Turbula摆动式混合机中并混合15分钟。将硬脂酸镁加入共混物中并混合5分钟。

[0430] 4.压缩:

[0431] 使用具有2mm尖端的圆形B加工冲头压缩润滑的共混物。

[0432] 工艺中检查:

[0433] 片剂重量:10mg

[0434] 硬度:30N-40N

[0435] 厚度:2.4mm-2.5mm

[0436] 脆度:0.486%

[0437] 崩解试验:4-5分钟。

[0438] 实施例5:米力农的pH溶解度研究

[0439] 目的:测量米力农在不同缓冲液中的饱和溶解度。

[0440] 缓冲液:

[0441] 1.pH 1.2-盐酸缓冲液

[0442] 2.pH 4.5-乙酸缓冲液

[0443] 3.pH 6.8-磷酸盐缓冲液

[0444] 4. pH 7.4-磷酸盐缓冲液。

[0445] 程序:

[0446] 1. 将2mL缓冲液置于8mL USP I型干净玻璃小瓶(带螺纹盖和PTFE隔膜)中。

[0447] 2. 在每个小瓶中加入10mg的米力农,摇动小瓶以溶解化合物。

[0448] 3. 继续加入米力农直到形成饱和溶液。

[0449] 4. 在加入米力农后测量饱和溶液的pH。

[0450] 5. 与初始pH值相比,如果观察到pH值差超过0.1个单位,则分别用酸或碱调节pH,使其达到初始pH值。

[0451] 6. 将小瓶用螺纹盖封闭,并用旋转管式混合机保持混合24小时。

[0452] 注意:经常观察小瓶,如果溶液清澈,加入更多量的米力农,以制成饱和溶液。

[0453] 结果:

[0454] 米力农在不同pH缓冲液下的溶解度

序号	缓冲液	饱和溶解度 (mg/mL)
1	pH 1.2盐酸缓冲液	25.385mg/mL
2	pH 4.5乙酸缓冲液	1.826mg/mL
3	pH 6.8磷酸盐缓冲液	0.742mg/mL
4	pH 7.4磷酸盐缓冲液	0.603mg/mL

[0456] 结论:溶解度结果表明,米力农在酸性pH中高度溶解,并且随着pH值的增加溶解度逐渐降低。因此,米力农制剂的优选溶出介质应为pH 6.8或7.4。

[0457] 实施例6:制剂的溶出曲线

[0458] 使用以下程序来确定式(I)的化合物的缓释制剂是否可以在通过GI道期间遇到的不同环境中达到期望的释放曲线。所需的缓释制剂提供零级动力学的药物递送(即相对于时间的线性递送)。药物从剂型的控释依赖两个过程:溶出和释放。

[0459] 试剂

[0460] 1. 正磷酸二氢钾 (AR级)

[0461] 2. 盐酸 (AR级)

[0462] 3. 氢氧化钠 (AR级)

[0463] 4. 甲醇 (HPLC级)

[0464] 5. 水 (HPLC级)

[0465] 溶解参数 (酸阶段)

[0466] 介质:0.1N盐酸,900mL

[0467] 温度:37.0±0.5°C

[0468] 装置:USP装置II (桨)

[0469] 转速:50rpm

[0470] 取样时间:2h

[0471] 0.1N盐酸pH 1稀释剂和溶出缓冲液的制备

[0472] 将8.5mL浓盐酸在1000mL水中混合均匀。

[0473] pH 6.8稀释剂的制备

[0474] 将6.8g正磷酸氢钾和0.9g氢氧化钠溶于1000mL水中,并用氢氧化钠溶液或正磷酸

将pH调节至6.8。

[0475] 米力农pH1分析用标准溶液的制备

[0476] 精确称取约55mg米力农标准物质(working standard)并转移到100毫升容量瓶中。加入约10mL甲醇并超声处理溶解,然后用0.1N盐酸定容。用0.1N盐酸将5mL上述溶液稀释至100mL。再用0.1N HC1将5mL上述溶液稀释至100mL。

[0477] 样品溶液的制备

[0478] 向六个溶解容器的每一个中转移一个胶囊的内容物,并在0.1N HC1溶出缓冲液中开始溶出试验。在指定的时间从每个溶解容器中取出约10mL的等分试样。再用0.1N HC1稀释剂将4mL上述溶液稀释至10mL。

[0479] 溶解参数(对于0.1N HC1缓冲液阶段)

[0480] 介质:0.1N HC1缓冲液,900mL

[0481] 温度:37.0±0.5°C

[0482] 装置:USP装置II(桨)

[0483] 转速:50rpm

[0484] 抽样时间:1h、2h。

[0485] 将试验样品暴露于0.1N HC1溶出缓冲液2小时,然后暴露于pH 6.8缓冲液12小时,将试验样品从溶解容器中取出,用水短暂洗涤,并立即放入所需的含有pH 6.8缓冲液的溶解容器中。

[0486] 程序

[0487] 使用溶解介质作为空白,在265nm下测量标准物质(一式两份)和样品溶液的吸光度。

[0488] 计算

$$\text{AT} \quad \text{DS} \quad \text{P} \quad 100$$

[0489] 药物释放% = ----- x ----- x ----- x -----

$$\text{AS} \quad \text{DT} \quad 100 \quad \text{C}$$

[0490] 其中:

[0491] AT=样品溶液的吸光度。

[0492] AS=标准溶液的平均吸光度。

[0493] DS=标准溶液的稀释因子。

[0494] DT=样品溶液的稀释因子。

[0495] P=米力农标准物质的百分比效价强度(percent potency),折算后(on as is basis)。

[0496] C=每个胶囊的米力农的标示量(单位:mg)。

[0497] 溶解参数(对于缓冲阶段)

[0498] 介质:pH 6.8缓冲液,900mL

[0499] 温度:37.0±0.5°C

[0500] 装置:USP装置II(桨)

[0501] 转速:50rpm

[0502] 取样时间:1h、2h、3h、4h、5h、6h、7h、8h、9h、10h、11h和12h。

[0503] pH 6.8溶出缓冲液和稀释剂的制备。

[0504] 将6.8g正磷酸二氢钾和0.9g氢氧化钠溶于1000mL水中,并用氢氧化钠溶液或正磷酸将pH调节至6.8。

[0505] 标准溶液的制备

[0506] 精确称取约55毫克米力农标准物质并转移到100毫升容量瓶中。加入约10mL甲醇并超声处理溶解,然后用pH 6.8稀释剂定容。用稀释剂将5mL上述溶液稀释至200mL。

[0507] 样品溶液的制备

[0508] 向六个溶解容器的每一个中转移一个胶囊的内容物,并在pH 6.8溶出缓冲液中开始溶出试验。在指定的时间从每个溶解容器中取出约10mL的等分试样。再用稀释剂将4mL上述溶液稀释至10mL。

[0509] 程序

[0510] 使用溶解介质作为空白,在265nm下测量标准物质(一式两份)和样品溶液的吸光度。

[0511] 计算

$$\text{AT} \quad \text{DS} \quad \text{P} \quad 100$$

[0512] 药物释放% = ----- x ----- x ----- x -----

$$\text{AS} \quad \text{DT} \quad 100 \quad \text{C}$$

[0513] 其中:

[0514] AT=样品溶液的吸光度。

[0515] AS=标准溶液的平均吸光度。

[0516] DS=标准溶液的稀释因子。

[0517] DT=样品溶液的稀释因子。

[0518] P=米力农标准物质的百分比效价强度(percent potency),折算后(on as is basis)。

[0519] C=每个胶囊的米力农的标示量(单位:mg)。

[0520] 实施例6:表1:实施例1的肠溶包衣微型片在0.1N HC1中然后在pH 6.8磷酸盐缓冲液中溶解的溶出曲线

时间	实施例 1 (30%肠溶包衣)
0	0
1	0
2	0
3	8
4	19
5	29
6	42
7	55
8	67
9	76
10	85
11	93
12	97
13	102
14	104
R ² 值	0.974
分析	105.4% w/w

[0521] [0522] 结论：实施例1的制剂显示零级释放曲线，显示高达105%的释放（该批次测定为105%）。30%的肠溶包衣足以防止胃中的药物释放。

[0523] 该溶出曲线数据显示了在12小时内本发明制剂中米力农的体外零级释放，并且显示缓释曲线与静脉内施用的米力农一致。特别地，溶出曲线显示在约12小时内（即R²>0.9）在pH 6.8下米力农的零级释放以提供约100%的活性药物成分释放。这种缓释曲线与在患者中提供血浆暴露是一致的，所述血浆暴露类似于使用米力农的静脉注射制剂的给药方案所实现的血浆暴露。

[0524] 实施例7：HPMC ER米力农制剂（实施例1）与IR米力农制剂（实施例4）在狗中的药代动力学研究

[0525] 试验

[0526] 材料

[0527] 五肽胃泌素和甲酸铵购自Sigma(St.Louis,Missouri)。氨力农(amrinone)购自LKT Lab(St.Paul,Minnesota)。实施例1(ER米力农)和实施例4(IR米力农)的米力农制剂按如上所述制备。明胶胶囊从Torpac(费尔菲尔德,新泽西州)得到。二氯甲烷和高效液相色谱

(HPLC) 级乙腈购自Honeywell(马斯基根,密歇根州)。使用Millipore系统(比勒利卡,马萨诸塞州)获得水。美国化学学会(American Chemical Society) 级甲酸从Acros Organics(新泽西州)得到。

[0528] 动物

[0529] 按照国际实验动物护理评估和认可委员会(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International)(AAALAC)的指导方针,将重量在8-11公斤之间的饲育雌性比格犬(Marshall农场,North Rose,纽约)无限制地饲养。

[0530] 在不研究的情况下,狗每天保持300克21%的蛋白质狗饮食#2021(Harlan Teklad,麦迪逊,威斯康星州)。在每次研究之前,狗被禁食过夜。所有研究均按照“实验动物护理和使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)”进行(国际研究委员会,1996)。

[0531] 胃pH改变治疗和剂量

[0532] 五肽胃泌素溶解于生理盐水(0.024mL/kg)中,并在试验样品施用前30分钟在动物右或左后腿(6ug/kg)通过IM注射施用。给药后,轻轻地按摩该区域。

[0533] 口服米力农剂量是通过将微型片计数到3号明胶胶囊中制备的。每只狗口服给予一粒或两粒米力农胶囊,然后用水(10毫升)以辅助吞咽。实验分为两组,每组3只狗。

[0534] 评估pH依赖性吸收

[0535] 按照非随机、交叉设计给比格犬(n=3)服药,至少在治疗之间进行1周的洗脱。在给药前使所有动物进食他们的正常每日配给的食物。所有动物在IR给药前一天的17:40和ER给药前一天的18:22禁食。所有动物在3小时的收集后进食。使五肽胃泌素预处理的动物口服IR和ER米力农制剂(5毫克/公斤,以明胶胶囊的形式服用)。在给药前和给药后0.5h、1h、1.5h、3h、6h、9h、11h、12h、14h、18h、24h、30h、36h、42h和48h从颈静脉收集系列血液样品(2mL)至乙二胺四乙酸钾管中。将血液样品保存在冰上直到处理血浆。将血液样品在约5°C在3200RPM下离心10分钟。将血浆样品直接转移到96孔板管(1.1mL)中。将塞子置于管上。血浆样品保存在-20±5°C,直至进行液相色谱-串联质谱(LC/MS/MS)分析。

[0536] 样品分析

[0537] 使用二氯甲烷蛋白沉淀法从狗血浆中提取米力农。在0.5-500ng/mL的分析范围内使用掺有单独的测试化合物的商业比格犬血浆构建校准曲线。将50微升的每个血浆样品和内标(氨力农,2ng)加入到微型离心管中。将一个体积(1.0mL)的二氯甲烷加入到每个管中,并将架子涡旋约6分钟以帮助沉淀。将管在室温下以13,000rpm离心6分钟。将上清液(800μL)转移至干净的培养管中,并使用Turbovap在室温下干燥。将反应溶液(150μL流动相A)加入到干燥管中并进行LC/MS/MS分析。在AB Sciex API-4000三重四极杆质谱仪上进样20uL以进行样品分析。使用Betasil C8(100×2.1mm) 5μ(Thermo Electron Co)分离分析物。

[0538] 色谱条件为:10%流动相A(1/9,乙腈/10mM甲酸铵,pH3.0)和90%流动相B(含0.1%甲酸的乙腈),0.3ml/min,在1.5分钟内增加至80%流动相A(MP-A),然后在2分钟内增加至90%MP-A。将系统恢复至初始状态10秒以上,并在初始条件下将柱重新平衡1.4分钟。使用多反应监测(MRM)转换在阳离子模式下对米力农(m/z 212→140)和内标(氨力农,m/z 188→133)进行LC/MS/MS分析。数据分析使用 $1/x^2$ 加权的线性拟合。所有分析结果都在可接受的规范内,包括质量控制样品的性能、再现性、线性度、准确度和精度。使用预定义的再现

性、准确度和精度标准将定量下限确定为0.5ng/mL。

[0539] 药代动力学分析

[0540] 使用非房室模型分析对口服IR米力农和ER米力农后获得的血浆浓度与时间的曲线进行分析(WinNonlin Professional,版本5.2软件;Pharsight Corp.,Mountain View, CA)。Cmax定义为观察到的最高血浆浓度,Tmax为Cmax出现的时间。使用线性上升/对数下降法(Linear Up/Log Down method)计算从0点到最后可定量的时间点的浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-t})。AUC_{0-t}被外推到无穷大并报告为AUC_{0-∞}。

[0541] 结果

[0542] 不同处理对胃pH的影响

[0543] 表1和图5提供了在3只狗的组中服用IR米力农和ER米力农制剂的药代动力学值。这个数据显示,与IR米力农相比,ER米力农实现了降低的Cmax(650ng/mL对3180ng/mL);与IR米力农相比,ER米力农具有相似的总体暴露量(6751ng·hr/mL对9478ng·hr/mL),总体暴露量按照AUC测量,并且ER米力农在12小时内保持了稳定的米力农血浆浓度。

[0544] 实施例7:表1.以5mg/kg的量口服(P0)明胶胶囊中的立即释放片剂或延长释放片剂后,雌性比格犬血浆中米力农的药代动力学参数总结

参数 (单位)	组 1 (立即释放)		组 2 (延长释放)	
	平均值	标准偏差(SD)	平均值	SD
Cmax (ng/mL)	3180	1173	650	113
tmax (hr)	1.00	0.50	7.67	4.16
AUC(0-t) (ng·hr/mL)	9478	3695	6751	2150
AUC(0-∞) (ng·hr/mL)	9488	3696	6759	2152

t _{1/2} (hr)	4.97	0.77	3.71	0.83
Vz_obs (mL/kg)	4029	965	4143	1049
Cl_obs (mL/hr/kg)	586	234	802	298

[0547] PK参数说明

[0548] C_{max}:观察到的最大浓度

[0549] t_{max}:C_{max}的时间点

[0550] AUC_(0-t):从0点到最后的非零浓度(t是对应的时间)的AUC

[0551] AUC_(0-∞):AUC_(0-∞)=AUC_(0-t)+AUC_(t-∞)

[0552] T_{1/2}:半衰期;药物血浆浓度下降一半所需时间,

[0553] Vz_obs:观察的分布量

[0554] Cl_obs:观察的清除

[0555] 实施例7:表2.在以5mg/kg的量单次P0服用在明胶胶囊中的立即释放片剂后,个体雌性比格犬血浆中的米力农浓度

[0556]

	犬#1		犬 #2		犬 #3		
	动物体重(kg)	5.571	动物体重(kg)	9.257	动物体重(kg)	9.653	
	剂量(mg)	28	剂量(mg)	46	剂量(mg)	48	
	实际剂量(mg/kg)	5.03	实际剂量(mg/kg)	4.97	实际剂量(mg/kg)	4.97	
时间(hr)	样品浓度(ng/mL)		样品浓度(ng/mL)		样品浓度(ng/mL)		平均浓度(ng/mL) SD(ng/mL)
0	BLQ		BLQ		BLQ		BLQ N/A
0.5	1840		2440		3570		2617 878
1	1750		2590		3680		2673 968
1.5	1210		4020		2420		2550 1410
3	717		1990		737		1148 729
6	142		574		331		349 217

[0557]

9	234	217	71.0	174	89.6
11	110	71.3	118	99.8	25.0
12	73.0	87.8	81.2	80.7	7.41
14	51.3	89	58.2	66.2	20.1
18	30.6	31.5	30.5	30.9	0.551
24	5.45	16.3	8.46	10.1	5.60
30	1.63	2.34	2.85	2.27	0.613
36	2.10	4.22	2.96	3.09	1.07
42	1.55	1.74	1.64	1.64	0.095
48	0.795	0.964	2.00	1.25	0.652

[0558] BLQ=定量限以下

[0559] N/A=不适用

[0560] 实施例7:表3:在以5mg/kg的量单次PO服用在明胶胶囊中的延长释放片剂后,个体雌性比格犬血浆中的米力农浓度

[0561]	犬# 4		犬# 5		犬# 6		
	动物体重 (kg)	7.682	动物体重 (kg)	9.083	动物体重 (kg)	9.657	
	剂 量 (mg)	38	剂 量 (mg)	46	剂 量 (mg)	48	
	实际剂量 (mg/kg)	4.95	实际剂量 (mg/kg)	5.06	实际剂量 (mg/kg)	4.97	
时间 (hr)	样品浓度 (ng/mL)	样品浓度 (ng/mL)	样品浓度 (ng/mL)	样品浓度 (ng/mL)	平均浓度 (ng/mL)	SD (ng/mL)	
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	N/A	
0.5	BLQ	1.19	BLQ	BLQ	BLQ	N/A	
1	BLQ	15.6	0.57	5.39	8.85		
1.5	204	198	54.4	152	84.7		
3	569	487	601	552	58.8		
6	563	459	519	514	52.2		
9	570	696	373	546	163		

[0562]	11	545	779	138	487	324
	12	457	597	109	388	251
	14	264	456	42.1	254	207
	18	50.2	149	10.1	69.8	71.5
	24	16.4	25.8	1.36	14.5	12.3

[0563] 上述体内药物动力学数据显示了以5mg/kg的剂量施用米力农后的血浆水平。对口服施用立即释放(IR)米力农和延长释放(ER)米力农(即本发明的组合物)后获得的血浆浓度与时间曲线进行了分析。表1显示了IR米力农和ER米力农制剂给药的药代动力学数据。这些数据表明:与IR米力农相比,ER米力农实现了降低的Cmax,并且ER米力农在12小时内保持了稳定的米力农血浆浓度。

[0564] 该体内数据证实了上述实施例6中获得的体外释放数据,并证实了本发明的制剂满足所需释放曲线的要求。

[0565] 实施例8

[0566] 为了例证米力农在HFpEF患者中的治疗作用,进行了以下研究。HFpEF患者在休息条件下和症状限制的仰卧式骑自行车期间,通过Swan Ganz导管插入术对中心血液循环动力学进行了侵入性评估。具体地,测量肺动脉和肺毛细血管楔压。众所周知,HFpEF患者由于左室舒张功能障碍而表现出肺动脉和肺毛细血管楔压的快速和过度上升。进行该测量后,患者被随机分配以接受10分钟的50μg/kg的米力农静脉推注或生理盐水输注。在该输注结束时,重复进行测量。

[0567] 结果如下表所示：

[0568]	休息		运动	
	肺动脉压 mm Hg	楔压 mm Hg	肺动脉压 mm Hg	楔压 mm Hg
	基线 (n=4)	21 ± 3	12 ± 2	41 ± 2
	安慰剂	20 ± 1	12 ± 1	37 ± 1
	基线 (n=4)	21 ± 3	11 ± 1	49 ± 3
[0569]	米力农	15 ± 2*	4 ± 1*	32 ± 6*
[0570]				19 ± 2**

[0570] **p<0.01,*p<0.05

[0571] 这些数据显示,米力农可改善运动期间HFpEF患者的血液动力学反应,预期这种效果对这些患者是有益的。

[0572] 本文中引用的每个专利、专利申请和出版物的公开内容通过引用整体并入本文。

[0573] 本文引用的任何参考文献不应被解释为承认这种文献可作为本发明的“现有技术”。

[0574] 在整个说明书中,目的是描述本发明的优选实施例,而不是将本发明限制于任何一个实施例或特定的特征集合。因此,本领域技术人员将理解,根据本发明,在不脱离本发明的范围的情况下,可以对所示的具体实施例进行各种修改和改变。所有这些修改和改变都旨在被包括在所附权利要求的范围内。

[0575] 参考文献

[0576] 1.Edelmann F.,et al.,Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction(螺内酯对心脏衰竭患者血管内功能和运动能力的保护作用);JAMA,2013,309 (8):781-791.

[0577] 2.Komajda M.and Lam C.S.P.,Heart Failure with Preserved Ejection Fraction:a Clinical Dilemma(心脏衰竭与保留的喷射分数:临床困境);European Heart Journal,2014,35:1022-1032.

[0578] 3.Loffredo F.S.,et al.,Heart Failure with Preserved Ejection Fraction,Molecular Pathways of the Aging Myocardium(心脏衰竭与保留的射血分数,老化心肌的分子途径);Circulation Research,2014,115:97-107.

[0579] 4.Redfield M.M.,et al.,Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction(磷酸二酯酶-5抑制对运动能力和心脏衰竭患者临床状态的影响);JAMA,2013,309 (12):1268-1277.

[0580] 5.Sharma K.and Kass D.A.,Heart Failure with Preserved Ejection Fraction,Mechanisms,Clinical Features, and Therapies(喷射分数保留的心脏衰竭、机制、临床特征和疗法);Circulation Research,2014,115:79-96.

[0581] 6.Yancy C.W.et al.,2013ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart

Failure,A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines,Circulation (2013ACCF/AHA心力衰竭管理指南,美国心脏病学会基金会/美国心脏协会实践指南工作组报告发行), 2013,128:e240-e327.