



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115811971 A

(43) 申请公布日 2023.03.17

(21) 申请号 202180042664.2

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22) 申请日 2021.04.23

专利代理人 封新琴

(30) 优先权数据

2006074.5 2020.04.24 GB

(51) Int.CI.

A61K 9/48 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2021/050993 2021.04.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/214487 EN 2021.10.28

(71) 申请人 维科尔药物公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

(72) 发明人 O·坎贝尔 C·约翰逊

权利要求书2页 说明书29页

(54) 发明名称

用于口服施用的新型延迟释放组合物

(57) 摘要

根据本发明，提供了包含N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(C21)或其药学上可接受的盐的药物组合物，在该组合物中，该C21或其盐通过包含肠溶物质的包衣的存在而受到保护。优选的剂型包括胶囊，其中C21或其盐以干粉混合物或C21颗粒在不溶于其中的溶剂中的悬浮液的形式存在。此类剂型能够用于治疗肺病，诸如特发性肺纤维化、结节病和呼吸道病毒诱导的组织损伤。

1. 一种适用于经口施用至胃肠道的药物剂型,所述剂型包含含有N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或其药学上可接受的盐的药物组合物,在所述组合物中所述N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或其盐通过含有肠溶物质的包衣的存在而受到保护。

2. 根据权利要求1所述的剂型,其中所述肠溶物质是聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯或甲基丙烯酸共聚物。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的剂型,其中最终剂型包含肠溶包衣丸剂、片剂、胶囊或膜。

4. 根据权利要求3所述的剂型,其中所述最终剂型是肠溶包衣胶囊。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或所述其盐以粉末、简单混合物、颗粒剂、球剂、珠粒、溶液或悬浮液的形式提供。

6. 根据权利要求5所述的剂型,其中所述剂型是简单的粉末混合物。

7. 根据权利要求6在从属于权利要求4时所述的剂型,其中所述胶囊是硬壳两件式胶囊。

8. 根据权利要求7所述的剂型,其中所述胶囊包含羟丙基甲基纤维素。

9. 根据权利要求5所述的剂型,其中所述剂型是N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或所述其盐的颗粒在脂质载体中的悬浮液,所述颗粒不溶于所述脂质载体。

10. 根据权利要求9在从属于权利要求4时所述的剂型,其中所述胶囊是软壳单件式胶囊。

11. 根据权利要求10所述的剂型,其中所述胶囊包含明胶。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺或其药学上可接受的盐以基于重量和/或体积的平均直径不超过约50μm的所述颗粒的形式提供。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,所述剂型基本上不含水。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的剂型,其中N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基-苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺的所述药学上可接受的盐为钠盐。

15. 一种用于生产根据前述权利要求中任一项所述的剂型的方法,所述方法包括用肠溶物质包覆包含N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基-苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或其药学上可接受的盐的组合物。

16. 一种用于生产根据权利要求4至权利要求14中任一项所述的剂型的方法,所述方法包括将N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基-苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺或其药学上可接受的盐装入胶囊中,所述胶囊用肠溶物质包覆。

17. 一种剂型,所述剂型能够通过根据权利要求15或权利要求16所述的方法获得。

18. 根据权利要求1至权利要求14或权利要求17中任一项所述的剂型,所述剂型在间质性肺病的治疗中使用。

19. 根据权利要求1至权利要求14或权利要求17中任一项所述的剂型用于制造用于治疗间质性肺病的药物的用途。

20. 一种治疗间质性肺病的方法,所述方法包括向需要此类治疗的患者施用根据权利要求1至权利要求14或权利要求17中任一项所述的剂型。

21. 根据权利要求18所述使用的剂型、根据权利要求19所述的用途或根据权利要求20所述的治疗方法,其中所述间质性肺病是特发性肺纤维化。

22. 根据权利要求18所述使用的剂型、根据权利要求19所述的用途或根据权利要求20所述的治疗方法,其中所述间质性肺病是结节病。

23. 根据权利要求1至权利要求14或权利要求17中任一项所述的剂型,所述剂型在呼吸道病毒诱导的组织损伤的治疗中使用。

24. 根据权利要求1至权利要求14或权利要求17中任一项所述的剂型用于制造用于治疗呼吸道病毒诱导的组织损伤的药物的用途。

25. 一种治疗呼吸道病毒诱导的组织损伤的方法,所述方法包括向需要此类治疗的患者施用根据权利要求1至权利要求14或权利要求17中任一项所述的剂型。

26. 根据权利要求23所述使用的剂型、根据权利要求24所述的用途或根据权利要求25所述的治疗方法,其中所述损伤包括由呼吸道病毒引起的呼吸道粘膜组织的损伤和/或功能障碍。

27. 根据权利要求26所述使用的剂型、用途或治疗方法,其中所述呼吸道病毒是冠状病毒或者是流感病毒。

28. 根据权利要求27所述使用的剂型、用途或治疗方法,其中所述呼吸道病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒2。

29. 根据权利要求23至权利要求28中任一项所述使用的剂型、用途或治疗方法(视情况而定),其中所述治疗包括治疗正在或已经由所述病毒引起的疾病的症状。

30. 根据权利要求29所述使用的剂型、用途或治疗方法,其中所述损伤或所述疾病的症状包括咳嗽、呼吸困难、呼吸窘迫、呼吸衰竭、肺炎、选自肺、心脏和/或肾的一种或多种内部器官的纤维化中的一者或更多者。

31. 根据权利要求18至权利要求30中任一项所述使用的剂型、用途或治疗方法(视情况而定),其中所述治疗包括预防相关病状的发病率和/或死亡率。

32. 根据权利要求18至权利要求31中任一项所述使用的剂型、用途或治疗方法(视情况而定),其中所述组合物通过经口途径施用。

## 用于口服施用的新型延迟释放组合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及新的药物剂型,它们作为药物的用途,并且特别涉及它们用于治疗尤其是肺病,例如间质性肺病的施用。

[0002] 背景和现有技术

[0003] 间质性肺病 (ILD) 为一组影响间质的肺部疾病,其特征在于肺泡周围的组织出现疤痕和/或增厚,并且因此抑制呼吸过程。

[0004] ILD不同于阻塞性气道疾病(例如慢性阻塞性气道疾病(COPD)和哮喘),其通常特征在于支气管和/或细支气管变窄(阻塞)。ILD可能由肺部的损伤引起,这触发异常愈合反应,但在一些情况下,这些疾病病因不明。ILD可能由化学物质(硅肺病(silicosis)、石棉沉着病、某些药物)、感染(例如,肺炎)或其他疾病(例如,类风湿性关节炎、全身性硬化症、肌炎、过敏性肺炎或全身性红斑性狼疮症)触发。

[0005] 最常见的ILD是特发性肺纤维化(IPF)和结节病,这两者都以慢性发炎和肺功能下降为特征。

[0006] 结节病是一种病因未知的疾病,其特征在于发炎细胞聚集形成肿块(肉芽肿),通常开始于肺部(以及皮肤和/或淋巴结,尽管可能影响任何器官)。当结节病影响肺部时,症状包含咳嗽、哮喘、呼吸急促和/或胸痛。

[0007] 结节病的治疗是患者特异性的。在大多数情况下,使用非类固醇消炎药(NSAID)的症状治疗是可能的,但对于出现肺部症状者,通常采用糖皮质激素(例如泼尼松(prednisone)或泼尼松龙(prednisolone))、抗代谢物和/或单克隆抗肿瘤坏死因子抗体。

[0008] IPF是一种病因未知的肺部疾病,其影响全球约500万人。除了在极少数情况下进行肺移植之外,其不具有治愈性治疗选择,导致肺功能慢性、不可逆、进行性恶化,并且在大多数情况下导致2年-5年内死亡(中位生存期2.5年-3.5年)外。虽然IPF的总体预后较差,但很难预测个体患者的进展速率。IPF的风险因素包含年龄、男性、遗传倾向和吸烟史。年发病率为每100,000个体介于5例-16例之间,其中患病率为每100,000人13例-20例,随着年龄的增长而急剧增加(King Jr TE等人,Lancet (2011) 378,1949-1961; Noble PW等人,J.Clin.Invest. (2012) 122,2756-2762)。IPF仅限于肺,并且不愿意接受靶向免疫系统的治疗,而所述免疫系统将其与和系统性疾病相关的肺纤维化(PF)区分开来。

[0009] 患有IPF的患者通常由于慢性进行性劳力性呼吸困难和咳嗽而寻求医疗救助。肺部影像典型地显示牵引性支气管扩张、叶间隔膜增厚和胸膜下蜂窝。当所有三种表现都存在,并且没有全身性结缔组织疾病或环境暴露的痕迹时,很可能诊断为IPF。明确的诊断通常是通过肺活检做出的,并且需要多学科的专业团队,包括肺学家、放射科医生和在ILD方面有经验的病理学家。

[0010] IPF证明具有不同预后的不同的表型,定义为轻度、中度和重度。轻度病例遵循稳定或缓慢的进展路径,其中患者有时需要数年时间来寻求医疗建议。加速型IPF具有更迅速的进展与缩短的生存期,影响一亚组患者,通常是男性吸烟者。IPF的急性发作被定义为疾病的快速恶化,并且此亚群中的患者具有非常差的结果,短期内死亡率很高。IPF的原因未

知,但其似乎是可能由环境因素和遗传因素相互作用引起的病症,导致成纤维细胞驱动的无情组织重塑而不是正常修复;发病机制主要由纤维化驱动而非炎症驱动的。越来越多的证据表明,所述疾病是通过肺泡上皮细胞微损伤和细胞凋亡启动的,活化相邻的上皮细胞并吸引干细胞或祖细胞,这些干细胞或祖细胞以类似肿瘤的方式产生负责成纤维细胞和肌成纤维细胞群扩增的因子。成纤维细胞灶分泌大量的细胞外基质,所述细胞外基质破坏肺实质,并且最终导致肺功能丧失。

[0011] 肺功能(肺活量)的年平均下降速率在0.13公升-0.21公升的范围内。症状先于诊断1年-2年,并且影像学征象可能先于症状(Ley B等人,Am.J.Respir.Crit.Care Med.(2011) 183,431-440)。

[0012] 已经在临床前模型和临床试验中测试了多种治疗方法,如抗炎性、免疫调节、细胞毒性、一般抗纤维化、抗氧化、抗凝血、趋化因子、抗血管生成药物以及RAS阻断剂、内皮素拮抗剂和西地那非(sildenafil),所有这些基本上都被证明提供有限的益处或没有益处好处(Rafii R等人,J.Thorac.Dis.(2013) 5,48-73)。

[0013] IPF的当前治疗包含补充氧气。所使用的药物包含吡非尼酮(pirfenidone)或尼达尼布(nintedanib),但在减缓疾病进展方面仅取得有限的成功。进一步,这两种药物通常引起(主要为胃肠)副作用。

[0014] 存在与所有前述ILD(和IPF)药物治疗相关的缺点,且存在对更安全和/或更有效治疗的真实临床需求。

[0015] 在IPF中,恢复肺泡上皮作为治疗效果是非常期望的,并且因此干细胞疗法也已经过测试。一些临床前研究在多能干细胞分化为肺上皮细胞和内皮细胞,从而修复肺损伤和纤维化方面示出良好的前景。

[0016] 目前,肺移植是唯一能显著提高IPF患者存活率的干预措施。然而,如感染和移植排斥等并发症并不少见。

[0017] 因此,针对IPF开发新的治疗策略是重要的。因此,未来的基本挑战是开发适当的将逆转或阻止疾病的进展的治疗方法。

[0018] 肾素-血管紧张素系统(RAS)是血压稳态的关键调节因子。肾素是一种蛋白酶,它切割其仅有的已知底物(血管紧张素原)以形成血管紧张素I(Ang I),所述血管紧张素进而充当针对血管紧张素转换酶(ACE)的底物以形成Ang II。内源性激素Ang II是一种线性八肽(Asp<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Val<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ile<sup>5</sup>-His<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>),并且是肾素血管紧张素系统(RAS)的活性组分。

[0019] 血管紧张素II 1型(AT1)受体在大多数器官中表达,并且据信是Ang II的大部分病理学作用的原因。氯沙坦(losartan)(一种AT1受体抑制剂)的安全性和有效性最近已在IPF的小型非对照开放标签点试验中进行了研究([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) identifier NCT00879879)。

[0020] 在成年人个体中进行的若干研究似乎表明,在调节Ang II刺激后的反应中,血管紧张素II型1(AT2)受体的活化具有与由AT1受体介导的活化相反的作用。

[0021] 还已经示出了,AT2受体参与了细胞凋亡和抑制细胞增殖(de Gasparo M等人,Pharmacol.Rev.,2000;52:415-472)。

[0022] 还已经示出了,AT2受体激动剂在治疗和/或预防如消化不良和肠易激综合征以及

多器官功能衰竭等消化道病症方面具有潜在的效用(参见国际专利申请WO 99/43339)。

[0023] AT2受体激动作用的预期药理作用在Gasparo M等人的文章中有一般性描述,同上。没有提到AT2受体激动剂可用于治疗IPF。

[0024] 国际专利申请WO 2002/096883描述了咪唑基、三唑基和四唑基噻吩磺酰胺和衍生物作为AT2受体激动剂的制备。在该文献中描述的化合物(作为实施例1)是N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(化合物21,或如在下文中使用的‘C21’),其从作为选择性AT2受体激动剂的约20种相关类似物的组中选择用于临床开发。C21目前正处于治疗病症的临床开发中,其中用AT2受体激动剂治疗被认为是有益的,所述病症包括IPF(参见,例如,国际专利申请WO 2016/139475)。

[0025] 关于C21及其盐进行的配制工作已证明是极其困难的。因此,C21预先配制成水溶液,将其冷冻保存,然后在口服施用前立即解冻。

[0026] 申请人已经使用该活性成分近20年,并且直到最近,还没有设法获得药学上可接受的剂型,即其中活性成分在环境温度处储存时稳定的剂型。

[0027] 除此之外,在为评估C21的安全性、耐受性和药代动力学而在健康受试者中进行的I期临床试验中,观察到显著的食物效应。

[0028] 这是出乎意料的,因为在禁食和进食状态处的模拟肠液中的未发表的临床前工作似乎足以使活性成分在肠道中获得临床剂量的良好吸收。

## 发明内容

[0029] 根据本发明的第一方面,提供了一种适用于经口施用至胃肠道的药物剂型,该剂型包含含有C21或其药学上可接受的盐的药物组合物,在该组合物中,该C21或其盐通过含有肠溶物质的包衣的存在而受到保护。此类剂型在下文中统称为‘本发明的剂型’。

[0030] 本发明的剂型适用于作为完整剂型经口施用和递送至胃肠道。这意味着本发明的剂型应适用于整体吞咽,用于随后在胃肠道内消耗和/或摄入,并且在使用中被吞咽,并且然后在该胃肠道内消耗和/或摄入的完整剂型。

[0031] 在本发明的上下文中,‘肠溶’物质用于包覆、包围和/或包封包含C21或其药学上可接受的盐的组合物,以基本上防止活性成分在胃内从该组合物中释放,和/或与胃液接触,和/或直到该成分到达小肠。‘基本上防止’包括不超过约20%,诸如约15%,例如约10%,或更特别地不超过约5%的活性成分在胃的酸性环境中释放。

[0032] 典型的肠溶包衣材料包括以下:乙酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸四氢邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟乙基乙基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸共聚物、聚甲基丙烯酸/丙烯酸共聚物、苯乙烯马来酸共聚物、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、丙烯酸树脂、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素偏苯三酸酯、虫胶、羟乙基乙基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基纤维素和羟丙基甲基乙酸琥珀酸纤维素。优选的肠溶物质包括聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯,并且特别是甲基丙烯酸共聚物。

[0033] 肠溶物质可用于包覆各种剂型。为了制备本发明的剂型,可以采用许多配制/给药原理,这些原理在下文中以非限制性的方式进行描述。

[0034] 在这方面,C21及其盐可以能够被肠溶物质包覆、包裹和/或包封的任何形式存在,以制成适用于经口施用至胃肠道的最终剂量,并且因此可以粉末、简单混合物、颗粒、丸剂、

珠粒、溶液和/或悬浮液的形式提供。最终剂型包括丸剂、片剂、胶囊、膜剂、溶液或悬浮液(例如糖浆剂)、粉剂、饼剂等。

[0035] 如果C21或其盐以粉剂、颗粒剂、丸剂和/或珠粒的多颗粒形式提供,则颗粒必须单独或共同用肠溶物质包覆。这可以通过多种方式来实现。

[0036] 在这方面,C21及其盐可以与载体系统的简单混合物的形式存在,该载体系统是能够增加组合物或组合物组分质量的任何药学上可接受的惰性材料,以便提供适当可处理的剂型。

[0037] 因此,合适的载体包括药学上可接受的无机盐,例如氯化钠、磷酸钙、磷酸二钙水合物、磷酸二钙脱水物、磷酸三钙、碳酸钙和硫酸钡;聚合物,例如(任选硅化的)微晶纤维素、纤维素和交联的聚乙烯吡咯烷酮;淀粉;糖和糖醇,例如乳糖、甘露醇、木糖醇、异麦芽酮糖醇、葡萄糖;或上述任一者的混合物。

[0038] 基于包含待包覆的C21或其盐的组合物的总重量,载体材料优选以约5重量%至约90重量%的量使用。优选范围为约10重量%至约80重量%。

[0039] 优选的载体材料包括乳糖、木糖醇、异麦芽酮糖醇、微晶纤维素,并且更优选甘露醇。载体颗粒可以包括任何上述材料的物理混合物和/或可以包括一种或多种这些材料的复合材料。

[0040] C21/盐与载体材料混合物的混合物可随后在施用肠溶物质之前直接填充到胶囊中。此类混合物可替代地被造粒成球剂、颗粒剂或珠粒,该次生颗粒可单独用肠溶物质包覆,或可在用肠溶物质包覆之前装入适当的胶囊中。粉剂、球剂、颗粒剂或珠粒也可以在用肠溶物质包覆之前压制成片剂。

[0041] 造粒可使用众所周知的技术进行,包括干法造粒、湿法造粒、熔融造粒、热塑性造粒、喷雾造粒或挤出/滚圆。

[0042] 除了载体材料之外,包含C21或其盐的粉剂、颗粒剂、球剂或珠粒还可包含本领域中使用的其他常用药物添加剂和/或赋形剂(参见,例如Rowe等人,Handbook of Pharmaceutical Excipients,第8版(2017)及其中引用的文件)。

[0043] 本领域技术人员已知其他药学上可接受的赋形剂,诸如粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂等。

[0044] 粘合剂可以被定义为能够充当粘结形成增强剂的材料,其可以促进粉末物质压缩成粘结的压块。合适的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮、明胶、海藻酸钠、纤维素衍生物,诸如低取代羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、纤维素胶、(任选硅化的)微晶纤维素等。如果存在,基于包含C21或其盐的组合物的总重量,优选以约2重量%至约50重量%的量使用粘合剂。优选范围为约5重量%至约30重量%。

[0045] 崩解剂(Disintegrants)或崩解剂(disintegrating agents)可以定义为能够以可测量的程度加速包含C21或其盐的组合物(诸如颗粒剂或片剂)的组分的崩解/分散的材料。这可以通过例如当与水性介质(特别是体液,包括在胃肠道中发现的那些体液)接触时能够溶胀和/或膨胀的材料来实现,从而在如此润湿时导致本发明的剂型的至少一部分崩解。合适的崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素,例如Ac-Di-Sol,FMC Corp.,USA)、羧甲基淀粉、天然淀粉、预糊化淀粉、玉米淀粉、马铃薯淀粉、羧甲基淀粉钠(Primojel®,DMV International BV,Netherlands)、低取代羟丙基纤维

素等。基于包含C21或其盐的组合物的总重量,崩解剂(其可包括一种或多种上述材料)优选以约1重量% (例如约5重量%) 至约40重量%的量使用。优选范围为约5重量% (例如约10重量%) 至约30重量%。使用的优选崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠,并且特别是低取代羟丙基纤维素。

[0046] 助流剂是药学上可接受的材料,其通过减少颗粒间摩擦和/或内聚力来促进粉末流动(但不一定具有降低和/或防止与外部材料如胶囊填充机或料斗粘附的能力)。因此,合适的药学上可接受的助流剂材料包括滑石、碳酸镁或硅酸钙,尽管优选助流剂是亲水性助流剂,诸如一种或多种不同形式的二氧化硅,包括热解法/热原二氧化硅,或更具体地说,硅胶、二氧化硅气凝胶和/或胶体二氧化硅。

[0047] 当待吞咽的最终剂型为片剂形式时,通常使用润滑剂,并防止颗粒剂或粉剂粘附到冲压模具/面上,并促进在压制后从模具中顺利排出。合适的润滑剂包括硬脂酸、硬脂基富马酸钠、无水胶态二氧化硅、滑石或优选硬脂酸镁)。当使用润滑剂时,应基于包含C21或其盐的组合物的总重量,以非常少量(例如,至多约3重量%,优选至多2重量%)使用润滑剂。

[0048] 可用于口服剂型的其他赋形剂包括表面活性剂、湿润剂、调味剂(例如柠檬、薄荷醇或薄荷粉)、甜味剂(例如新橙皮苷、三氯蔗糖或乙酰磺胺酸钾)、染料、抗氧化剂(其可以天然存在或以其他形式存在(例如丁基化羟基甲苯(BHT)、维生素C、维生素E、β-胡萝卜素、尿酸、优尼喹(uniquion)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶或过氧化物酶过氧化氢酶))、防腐剂和缓冲剂。

[0049] 这些以及本文提及的其他药学上可接受的赋形剂可以是可商购获得的,或者以其他方式在文献中描述,例如,对于所有这些类型的赋形剂,包括例如Rowe等人,同上以及Remington The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams and Wilkins,Philadelphia (2006) 以及其中参考的文件,所有这些文件中的相关公开内容特此以引用方式并入。否则,合适的口服制剂的制备可以由技术人员使用常规技术非发明性地实现。

[0050] 颗粒剂、球剂或珠粒可以在形成后进一步加工。例如,可以使用合适的研磨技术将干燥的颗粒剂破碎、研磨或碾磨以产生较小尺寸的颗粒材料,也可以筛分该颗粒材料以分离出所需的粒级。湿颗粒剂可以被筛选以破碎颗粒的团聚物并去除细小物质。在任一种情况下,可以对未使用的尺寸过小(精细)和尺寸过大的材料进行重新加工以避免浪费。

[0051] 然而,粉末混合物、颗粒剂、片剂或胶囊是在用肠溶物质包覆之前制备的,待包覆的组合物的制备确保了C21或其药学上可接受的盐均匀分布在整个载体材料(和/或使用的其他赋形剂)中。

[0052] 对于简单的混合物,这包括混合一段时间,提供均匀分布的活性成分,例如如下文所述。这可能会根据使用的设备而有所不同。

[0053] 在本发明的上下文中,术语‘均匀’和‘均匀分布’是指在整个载体材料(和/或使用的其他赋形剂)中存在基本均匀的C21或其盐含量。换句话说,如果从包含活性成分和载体混合物的混合物中取出多个(例如,至少2个,更优选约6个,诸如如果需要,约10个直至约30个或更多)样品,则这些样品之间存在的活性成分的测量含量产生小于约8%,诸如小于约6%,例如小于约5%,特别是小于约2%的与平均量(即,变异系数和/或相对标准偏差)的标

准偏差。

[0054] 优选的混合设备包括标准混合设备,诸如转筒机、摇动混合(例如Turbula)、对流、料斗和流化搅拌机。优选的搅拌机包括V型搅拌机。

[0055] 片剂可以通过压缩/压制过程形成。直接压缩/压制可以使用诸如在例如Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets.第1卷,第3版,Augsburger等人(编),CRC Press(2008)以及其中引用的文件中描述的技术来实现。合适的压制设备包括标准压片机,诸如Kilian SP300或Korsch EK0。

[0056] 优选的是,包含C21或其盐的组合物包含在适用于这种经口施用的胶囊内。

[0057] 合适的药学上可接受的胶囊包括软壳或硬壳胶囊,其可以由明胶、纤维素聚合物,例如羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS)、淀粉聚合物、支链淀粉或其他合适的材料,例如通过标准胶囊填充工艺制成。

[0058] 当本发明的剂型包含含有C21或其盐以及载体材料的混合物的固体制剂(例如,粉剂、颗粒剂等形式)时,根据本发明的优选方面,胶囊优选为硬壳的两件式胶囊,例如由明胶或者更优选由HPMC制成并且作为封闭的两半提供的胶囊,所述两半可以分离并填充颗粒物质,然后再组装。此类胶囊可以是任何尺寸(例如00至5),但优选的胶囊尺寸是2号、1号,或更优选0号。

[0059] 在本发明的这个和其他优选实施方案中,C21或其盐以颗粒形式存在,其可以是无定形的或结晶的或两者的混合物。优选的颗粒具有在胶囊装填过程中待装填到胶囊中的组合物形成期间或在储存时不会导致分离的尺寸。

[0060] 在这方面,C21或其盐可以通常具有不超过约1,000 $\mu\text{m}$ ,诸如约500 $\mu\text{m}$ ,包括约250 $\mu\text{m}$ ,优选不超过约100 $\mu\text{m}$ ,包括不超过约50 $\mu\text{m}$ ,诸如约20 $\mu\text{m}$ ,或不超过约10 $\mu\text{m}$ 的基于重量和/或体积的平均直径的多个初级(即非附聚)颗粒的形式提供。尽管对于可根据本发明使用的粒度没有下限,但为了便于制造,我们优选C21或其盐的初级颗粒具有不小于约1 $\mu\text{m}$ ,诸如约2 $\mu\text{m}$ ,包括约3 $\mu\text{m}$ 的基于重量和/或体积的平均直径。

[0061] 如本文所用,术语‘基于重量的平均直径’将被技术人员理解为包含平均粒度由按重量计的粒度分布表征和定义,即其中每个大小等级中的现有分数(相对量)被定义为如通过例如筛分获得(例如湿法筛分)的重量分数的分布。术语‘基于体积的平均直径’在其含义上类似于基于重量的平均直径,但本领域技术人员将理解为包含平均粒度由按体积计的粒度分布表征和定义,即其中每个大小等级中的现有分数(相对量)被定义为如通过例如激光衍射测量的体积分数的分布。粒度也可通过标准设备测量,诸如干粒度测量技术,包括可从制造商如Sympatec GmbH(Clausthal-Zellerfeld,Germany)获得的干分散技术。可以使用本领域众所周知的其他仪器来测量粒度,诸如由例如Malvern Instruments,Ltd.(Worcestershire,UK)、Shimadzu(Kyoto,Japan)和(Elzone,Micromeritics(USA;电敏感区方法)出售的设备。

[0062] 对于基于重量和/或体积的平均直径在上述范围内的颗粒,我们包括在制备时和在与本发明的相关赋形剂混合之前,和/或在装入胶囊之前的颗粒的平均直径。应当理解,在活性成分的处理和/或加工过程中,可发生初级颗粒的一些聚集以形成次级颗粒。然而,这应该被最小化。

[0063] C21或其盐还可以具有相对窄的粒度分布(PSD)的颗粒形式提供,如通过标准技术

和本领域接受的参数测量,包括质量中值直径( $D_{50}$ ;对数正态质量中值直径)、质量平均粒度和/或累积PSD中含有50%质量时的直径)和/或几何标准偏差(GSD或 $\sigma_g$ ,如通过公式 $D_{84.13}/D_{50}$ 或 $D_{50}/D_{15.78}$ 所测量,其中 $D_{84.13}$ 和 $D_{15.78}$ 分别为含有84.13%和15.78%质量时的直径,并且 $D_{50}$ 如上文所定义)。可使用上文所述的任何适当取样方法和粒度测量技术在过程中测量和计算此类参数。

[0064] 在这方面,优选C21或其盐具有GSD小于约4,诸如小于约3的PSD。

[0065] C21或其盐的初级颗粒可通过合适的技术制备,诸如沉淀、切割(例如通过在压力下溶解在超临界流体中,随后快速膨胀)、喷雾干燥,或者如果合适,可通过本领域技术人员熟知的技术微粉化,诸如研磨、干磨、喷射研磨、湿磨和/或压碎。

[0066] 还可以将颗粒筛分以分离成期望的尺寸部分,和/或筛分以破碎团聚物和/或去除细小材料。在任一种情况下,可以对未使用的尺寸过小(精细)和尺寸过大的材料进行重新加工以避免浪费。另选地,可以使用旋风分离,通过空气分级器、沉降、力场分级分离和/或淘析将颗粒分离成合适的粒度。

[0067] 尽管可以使用一种或多种上述技术来选择和/或提供具有上述基于重量或体积的平均直径、粒度、PSD和/或GSD的C21或其盐,但是配制将被装入胶囊以形成本发明剂型的组合物的主要益处之一是在与相关赋形剂混合之前,C21或其盐不需要上述颗粒加工技术。

[0068] 在这方面,并且如上所述,我们发现C21及其盐是极难加工的材料。该问题的一部分是迄今未报道的C21及其盐对光和水的组合存在的极端敏感性。

[0069] 此外,特别地并且如下文所述,相容性研究已揭示某些标准赋形剂当与C21及其盐共混合时引起活性成分的显著化学不稳定性。此外,C21及其盐形成为粘性且具有聚集倾向的针状晶体。这意味着与某些标准的药学上可接受的成分进行干混是非常困难的,并且不容易生产出具有药学上可接受的活性成分的含量均匀性和/或胶囊内相同剂量均匀性的共混物。

[0070] 此外,已经发现活性成分的微粉化初级颗粒还没有提供这些问题的解决方案,正如技术人员可能预期的情况,并且还引起与局部加热和静电有关的另外的问题。

[0071] 然而,我们发现,通过将C21或其药学上可接受的盐与载体颗粒和助流剂的预混合共混物共混,该载体颗粒具有基于重量和/或体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度,其与C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒的基于重量和/或体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度相似,有可能避免上述问题,并提供一种用于装入胶囊的组合物,其中C21或其盐不仅均匀且均一地分布,确保在此类装入后活性成分在胶囊之间的剂量均匀性,而且在制造期间和之后,在正常储存条件下以及在使用期间也是物理和化学稳定的。

[0072] 因此,在本发明的第一个优选方面,与C21或其药学上可接受的盐的颗粒混合的赋形剂包含至少一种类型的载体颗粒与助流剂的共混物,该载体颗粒具有基于重量和/或体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度,其分别与C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒的基于重量和/或体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度相似。然后将这些组合物装入适于经口施用的胶囊中并用肠溶物质包覆。

[0073] 在本发明的该方面的上下文中,术语‘均匀’和‘均匀分布’如上文所定义。

[0074] 在本发明的该优选方面,合适的载体颗粒材料可包含可溶于水的药学上可接受的物质,包括碳水化合物,诸如糖醇,诸如山梨糖醇,木糖醇,并且特别是甘露糖醇。此外,载体

颗粒可包含任何这些材料的物理混合物和/或可包含一种或多种这些材料的复合材料。

[0075] 载体颗粒具有与活性成分颗粒相似的粒度分布和/或结构(颗粒)密度,该活性成分颗粒用于待装入胶囊以制备本发明剂型的组合物中。

[0076] 所谓‘相似的粒度分布和/或结构(颗粒)密度’是指载体颗粒的基于重量和/或体积的平均直径和/或颗粒密度在所使用的C21或其盐的相关尺寸的约±75%,诸如约±50%,包括约±40%,例如约±30%,或约±20%,包括约±10%以内。

[0077] 在这方面,优选的载体粒度包括小于约100μm,包括小于约80μm,诸如小于约70μm,例如在约20μm和约60μm之间(例如约25μm,或更优选约50μm)的基于重量和/或体积的平均直径。

[0078] 我们已经发现,通过使用尺寸与活性成分的尺寸相似和/或在上述范围内的载体颗粒,避免了混合物分离。

[0079] 因此,为了制备待装入胶囊以制备根据本发明的该方面的剂型的组合物,在与活性成分混合之前,将所需尺寸的载体颗粒与合适的助流剂材料预共混,该助流剂材料优选为以注册商标‘Syloid®’生产的专有二氧化硅(参见<https://grace.com/pharma-and-biotech/en-us/Documents/Syloid/M309c>)、胶态二氧化硅和/或热解法/热原二氧化硅。因此,二氧化硅的优选形式包括无定形二氧化硅颗粒的稳定水分散体(溶胶),其基于重量和/或体积的平均直径为约1nm至约100nm(例如,至多约50nm,诸如至多约20nm,诸如约10nm至约15nm)。

[0080] 因此,优选将助流剂和载体颗粒混合在一起以形成载体颗粒的相互作用的(或有序的)混合物,该载体颗粒主要被助流剂材料的较小颗粒包覆,然后将该共混物与活性成分颗粒混合。

[0081] 我们还发现,在与活性成分混合之前,通过向载体颗粒中添加上述助流剂以首先形成赋形剂共混物,这改善了该赋形剂共混物的流动性,并因此导致随后与C21或其药学上可接受的盐更好地混合,进一步降低了共混物分离的可能性。

[0082] 在本发明的该方面,剂型还可以包括本领域技术人员熟知的用于经口递送活性成分的其他赋形剂,诸如上文提及的那些。

[0083] 然而,考虑到C21及其盐对其他化学物质的极度敏感性,优选这些其他赋形剂不包括根据本发明的该方面的剂型中。在这方面,提供了基本上由颗粒混合物形式的药物组合物组成的剂型,该颗粒混合物包含C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒,其与载体颗粒和助流剂的共混物混合,该载体颗粒具有基于重量和/或体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度,其与C21的固体颗粒的基于重量和/或体积的平均直径和/或结构(颗粒)密度相似,该组合物包含在适用于此类经口施用的胶囊中,并用肠溶物质包覆。

[0084] 本文提及的本发明的其他方面的所有优选特征都同样适用,这些特征以任何方式与本发明的这方面相关。

[0085] 术语‘基本上由…组成’应理解为是指本发明的这方面(且仅该方面)的范围限于上述指定的基本特征,以及不会实质上影响本发明的这方面的基本和新颖特征的其他特征。

[0086] 在这方面,尽管不是本发明的该优选方面的基本特征,但优选在填充到胶囊中之前向共混物中添加润滑剂(装入硬脂酰富马酸钠或优选硬脂酸镁),以防止共混物粘附到设

备(例如胶囊填充机和料斗)上。这是不会实质上影响本发明的这方面的基本和新颖特性的优选特征。

[0087] 待装入‘基本上由’包含C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒的与如上定义的载体颗粒和助流剂的共混物混合的颗粒混合物组成的胶囊中的组合物可替代地意指组合物包含总计至少约95重量%，诸如至少约97重量%的那些特定成分。

[0088] 在本发明的该第一优选方面中,还优选的是,在混合过程中的各点处使干混共混物通过筛网,以便破碎在共混过程中形成的团聚物,例如如下文所述。合适的筛网是具有与共混物的最大组分的粒度一样小(或大约一样小)的孔径的筛网。因此,合适的筛网尺寸为约50 $\mu\text{m}$ ,例如75 $\mu\text{m}$ ,包括100 $\mu\text{m}$ ,诸如150 $\mu\text{m}$ 、200 $\mu\text{m}$ 或250 $\mu\text{m}$ (例如约300 $\mu\text{m}$ )直至约1,000 $\mu\text{m}$ ,诸如约400 $\mu\text{m}$ (例如约500 $\mu\text{m}$ )直至约900 $\mu\text{m}$ (例如约800 $\mu\text{m}$ )。

[0089] 根据本发明的第二个优选方面,提供了本发明的剂型,其中药物组合物以包含悬浮于药学上可接受的疏水性脂质基载体中的C21或其药学上可接受的盐的固体颗粒的非均匀混合物的形式存在,其中C21或其盐基本上不溶,将该组合物装入适用于此类经口施用的胶囊中并用肠溶物质包覆。

[0090] C21或其盐的固体颗粒悬浮于其中的脂质基载体系统在室温处可以是固体形式(脂肪),或更优选在室温处可以是液体形式(油)。然而,C21或其盐的颗粒可以悬浮于任一形式的脂质载体中。

[0091] 根据本发明的该优选方面,我们优选胶囊是软壳、单件式胶囊,例如软明胶胶囊,其中单件明胶胶囊填充有C21或其盐的脂质基悬浮液,并且然后密封为单件,例如用一滴明胶溶液密封。明胶可以从任何来源(例如猪和牛来源)获得,但是应当注意,存在软明胶胶囊的纯素食替代品。

[0092] 软明胶胶囊壳可包含一种或多种增塑剂,诸如木糖醇、山梨糖醇、聚甘油、山梨糖醇的非结晶溶液、葡萄糖、果糖和葡萄糖浆,更优选甘油(glycerin)/甘油(glycerol),山梨糖醇和/或专有增塑剂,诸如Anidrisorbs(山梨醇、山梨糖醇酐、麦芽糖醇和甘露糖醇的专有混合物,Roquette Freres,包括Anidrisorb 85/70(液体山梨糖醇-甘露糖醇-水解淀粉增塑剂))。软明胶胶囊壳任选包含一种或多种调味剂、着色剂和/或遮光剂(诸如二氧化钛)。

[0093] 此类胶囊可以是任何形状(例如长方形、圆形、椭圆形、管状等)和任何尺寸(例如3至24个长方形、1至20个圆形、2至20个椭圆形、5至120个管状等)。优选的胶囊尺寸将保持约0.3mL至约1.0mL的体积。

[0094] 本发明的该优选方面的基本特征是C21或其药学上可接受的盐在正常储存条件下基本上不溶于脂质基载体。‘基本上不溶’包括C21或其盐在该载体中的溶解度不超过约0.015mg C21或其盐/克载体。

[0095] 以这种方式,由于载体的疏水性和缺乏溶解C21或其盐的倾向的双重性质,活性成分不会暴露于可催化其降解的水量,如上文所述。

[0096] 我们惊奇地发现,在本发明的剂型中存在相对少的满足这些要求并因此能够在环境温度处稳定C21或其盐的脂质基载体材料。

[0097] 如上文所定义的C21或其盐必须不溶于其中的疏水性脂质基载体材料可包含基本上不与水混溶的非极性油或脂肪。优选的是,基脂质基载体主要由三酰甘油(也称为‘甘油

三酯')组成,该三酰甘油是通过甘油部分的所有三个羟基基团与脂肪(羧酸)反应形成的酯。

[0098] 因此,脂质可以含有饱和或不饱和的链脂肪酸,该链可以在1个碳原子至最多30个碳原子的范围内,包括至多26个碳原子,诸如至多22个碳原子,包括8、10、12、14、16、18或20个碳原子等。

[0099] 可提及的饱和脂肪酸包括乙酸(2)、丙酸(3)、丁酸(4)、戊酸(5)、己酸(6)、庚酸(7)、辛酸(8)、壬酸(9)、癸酸(10)、十一烷酸(11)、月桂酸(12)、十三烷酸(13)、肉豆蔻酸(14)、十五烷酸(15)、棕榈酸(16)、十七烷酸(17)、硬脂酸(18)、十九烷酸(19)、花生酸(20)、二十一烷酸(21)、二十二烷酸(22)、二十三烷酸(23)、二十四烷酸(24)、二十五烷酸(25)、蜡酸(26)、二十七烷酸(27)、褐煤酸(28)、二十九烷酸(29)和蜂花酸(30),其中括号中的数字是脂肪酸分子中的碳原子数。

[0100] 可提及的不饱和脂肪酸包括巴豆酸(4:1),以及 $\omega$ -3不饱和脂肪酸,诸如辛酸(8:1)、癸酸(10:1)、癸二烯酸(10:2)、月桂烯酸(12:1)、月桂亚烯酸(12:2)、肉豆蔻异油酸(14:1)、肉豆蔻亚油酸(14:2)、肉豆蔻亚麻酸(14:3)、棕榈亚麻酸(16:3)、十六碳三烯酸(16:3)、棕榈油酸(16:4)、 $\alpha$ -亚麻酸(18:3)、十八碳四烯酸(18:4)、11,14,17-二十碳三烯酸(20:3)、二十碳四烯酸(20:4)、十二碳五烯酸(20:5)、二十一碳五烯酸(21:5)、鱗鱼酸(22:5)、二十二碳六烯酸(22:6)、9,12,15,18,21-二十四碳五烯酸(24:5)、鲱鱼酸(24:6)和6,9,12,15,18,21-二十四碳六烯酸(24:6); $\omega$ -5不饱和脂肪酸,诸如肉豆蔻脑酸(14:1)、棕榈异油酸(16:1)、 $\alpha$ -桐酸(18:3)、 $\beta$ -桐酸(反式-18:3)、石榴酸(18:3)、7,10,13-十八碳三烯酸(18:3)、9,12,15-二十碳三烯酸(20:3)和 $\beta$ -二十碳四烯酸(20:4); $\omega$ -6不饱和脂肪酸,诸如十四碳烯酸(14:1)、12-十八碳烯酸(18:1)、亚油酸(18:2)、反亚油酸(反式-18:2)、 $\gamma$ -亚麻酸(18:3)、十八碳三烯酸(18:3)、皮诺敛酸(18:3)、11,14-二十碳二烯酸(20:2);二高-亚油酸(20:2)、二高- $\gamma$ -亚麻酸(20:3)、花生四烯酸(20:4)、二十二碳二烯酸(22:2)、肾上腺素酸(22:4)、二十二碳五烯酸(22:5)、二十四碳四烯酸(24:4)和二十四碳五烯酸(24:5); $\omega$ -7不饱和脂肪酸,诸如5-十二碳烯酸(12:1)、7-十四碳烯酸(14:1)、棕榈油酸(16:1)、异油酸(18:1)、共轭亚油酸(18:2)、二十烯酸(20:1)、7,10,13-二十碳三烯酸(20:3)、15-二十二碳烯酸(22:1)和17-二十四碳烯酸(24:1); $\omega$ -9不饱和脂肪酸,诸如花生十六碳烯酸(16:1)、油酸(18:1)、反油酸(反式-18:1)、二十碳烯酸(20:1)、8,11-二十碳二烯酸(20:2)、芥酸(22:1)、神经酸(24:1)、米德酸(20:3)和西门木烯酸(26:1); $\omega$ -10不饱和脂肪酸,诸如十六碳烯酸(16:1); $\omega$ -11不饱和脂肪酸,诸如鱗烯酸(20:1);以及 $\omega$ -12不饱和脂肪酸,诸如4-十六碳烯酸(16:1)、岩芹酸(18:1)和二十碳烯酸(20:1),其中括号中的数字分别是脂肪酸分子中的碳原子数和不饱和(即双)键的数目。

[0101] 可提及的脂肪酸包括己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、油酸、蓖麻油酸、亚油酸、亚麻酸、二十碳烯酸、二十二烷酸和芥酸。

[0102] 甘油三酯可以是天然存在的油或脂肪,可以是半合成的或可以是合成的。

[0103] 天然存在的油或脂肪可以从动物或更优选地从植物来源获得,诸如种子、谷粒或水果。

[0104] 天然存在的植物油主要包含甘油三酯,其是具有不同脂肪酸链长的甘油酯的混合物。

[0105] 属于这一类别的天然存在的药学上可接受的油包括向日葵油、大豆油、玉米油、葡萄籽油、菜籽油、芝麻油、扁桃油、杏仁油、棉籽油、棕榈仁油、蓖麻油、橄榄油、棕榈油和椰子油(对于相应的组合物,参见例如Occurrence and Characteristics of Oils and Fats, 第47-224页,Padley, Gunstone and Harwood(编), The Lipid Handbook., Chapman&Hall, London, 1994)。

[0106] 当用于本发明的该优选方面的剂型中时,天然存在的油应该是药物级的,并且因此应优选在从其天然来源中提取后进行精制。这可以使用本领域技术人员公知的技术来完成。

[0107] 优选的油包括芝麻油、玉米油、棕榈仁油、椰子油或大豆油中的一者或更多者。

[0108] 半合成和合成的脂质基载体系统可以使用本领域技术人员熟知的技术来制备,例如分离、酯交换、脂肪分解和酯交换(甘油解)。

[0109] 因此,基于半合成和合成脂质的载体系统包括通常呈油形式的那些,包括短链( $C_1$ 至 $C_5$ )甘油三酯(诸如甘油三乙酸酯)和中链( $C_6$ 至 $C_{12}$ )甘油三酯(天然存在的油棕榈仁油和椰子油的主要组分,诸如癸酸甘油三酯,更具体地Miglyol 812N);以及通常呈半固体脂肪形式的那些,包括长链( $C_{14}$ 至 $C_{22}$ )甘油三酯(诸如Gelicure 43/10)。

[0110] 无论采用何种形式的疏水性脂质基载体系统,优选载体系统的主要组分包含至少约85%的三酰基甘油,更优选至少约90%的三酰基甘油,并且尤其是至少约95%的三酰基甘油。

[0111] 可以使用任何上述天然存在的、半合成的和/或合成的脂质基载体材料的混合物。

[0112] 在本发明的该优选方面,C21或其盐以颗粒形式存在,其可以是无定形的或结晶的或两者的混合物。优选的颗粒具有在悬浮液形成期间、胶囊装载过程中或储存时不会导致沉降的尺寸。

[0113] 在这方面,C21或其盐可以以多个初级(即非团聚的)颗粒的形式悬浮在脂质基载体中,该初级颗粒通常具有基于重量和/或体积的平均直径(如上文所定义),其范围和值与本文对本发明的第一优选方面所述的范围和值相同。

[0114] 对于具有基于重量和/或体积的平均直径在上述限度内的颗粒,我们包括在制备时和在悬浮于脂质基载体中之前,当如此悬浮时和/或在装入到如本文所述的胶囊中之前的颗粒的平均直径。C21/其盐的初级颗粒因此可以如上文所述制备。

[0115] 重要的是确保在将本发明的第二优选方面的悬浮液装入胶囊之前,其包含均匀且均一分布在每个悬浮液中的C21或其盐,以确保在此类装入胶囊后活性成分的剂量均匀性。因此,C21及其盐优选以具有如上文所定义的相对PSD的颗粒形式提供。

[0116] 尽管可以使用一种或多种上述技术选择和/或提供具有此类PSD和/或GSD的C21或其盐,以提供C21/盐颗粒在该悬浮液中均匀分布的稳定悬浮液,但重要的是确保C21/盐与脂质基载体系统充分混合,以确保在装载前提供活性成分颗粒在载体中的均匀分布。在用作胶囊装载过程的一部分的散装悬浮液的情况下尤其如此,其中重要的是不仅在开始时确保混合物是均匀的,而且在装载过程期间保持这种均匀性,以确保生产批次内的剂量均匀性。

[0117] 术语‘均匀的’和‘均匀分布’是指在整个脂质基载体材料中存在基本上均匀含量的C21或其盐,并且如上文所定义。

[0118] 如果脂质基载体系统是脂肪的形式(即,在正常制造温度和/或产品储存温度处或其附近为固体或半固体),本领域技术人员将理解,脂肪将需要在混合前通过升高温度来熔化。

[0119] 此外,为了确保此类悬浮液提供活性成分在载体内的稳定、均匀和均一分布,如果需要,脂质基载体系统(尤其是在正常制造温度和/或产品储存温度处或其附近为液体油形式的那些)还可以包含增稠剂以避免颗粒聚集和/或沉降,诸如微晶纤维素和羧甲基纤维素钠,以及甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯与不饱和脂肪的PEG酯的混合物,诸如Gelucire 43/01、氢化植物油、蜂蜡、石蜡等。

[0120] 通过将C21或其盐以根据本发明的该方面的颗粒悬浮液的形式提供,我们已发现本发明的剂型不仅能够递送一致和/或均匀剂量的活性成分,而且能够确保活性成分在制造期间和/或之后,在正常储存条件下和/或在使用期间保持其物理和化学稳定的形式。

[0121] 如本文所用,C21或其药学上可接受的盐可以以组合物的形式制备和储存,该组合物可以直接装入胶囊以制备本发明的剂型,并且此外,一旦制备,本发明的剂型可以在正常储存条件下储存,剂型、其中包含的组合物混合物和/或最重要的活性成分的物理化学性质随时间的变化程度不显著。

[0122] 因此,‘物理化学性质的不显著变化程度’包括在装入胶囊之前和之后且因此以本发明的剂型的形式,如上文所述在合适载体中包含C21/盐的组合物具有物理稳定性和化学稳定性两者。

[0123] ‘化学稳定性’包括在适当载体中包含C21/盐的组合物以及本发明的剂型可在正常储存条件下储存(有或无适当药物包装),其中本发明的剂型和/或其中所含的悬浮液,并且特别是活性成分的化学降解或分解程度不显著。

[0124] ‘物理稳定性’包括在适当载体中包含C21/盐的悬浮液以及本发明的剂型可以在正常储存条件下储存(有或无适当药物包装),具有不显著程度的物理转化,例如如上所述的聚集、分离或离析或沉降,或本发明的剂型和/或其中包含的组合物,特别是活性成分的性质和/或完整性的改变,包括溶解、溶剂化、固态相变等。

[0125] ‘正常储存条件’的示例包括在-80°C和+50°C之间(优选在0°C和40°C之间,并且更优选环境温度,诸如在15°C和30°C之间)的温度、在0.1巴和2巴之间的压力(优选大气压)、在5%和95%之间的相对湿度(优选10%至60%)和/或暴露于460勒克斯的UV/可见光持续延长的时间段(即,大于或等于六个月)。

[0126] 在此类条件下,可以发现C21、其盐和/或含有它们的组合物的物理和/或化学转化少于约15%,更优选少于约10%,并且尤其是少于约5%。技术人员将了解,温度和压力的上述上限和下限表示正常储存条件的极值,且将不会在正常储存期间(例如,50°C的温度和0.1巴的压力)经历这些极值的某些组合。

[0127] 优选的是,药物组合物,无论是干粉混合物、脂质基悬浮液或其他形式,和/或无论是包含在如上所述的胶囊中或其他形式,都以其基本上不含水的方式制造和/或储存。

[0128] ‘基本上不含水’包括采取适当的预防措施以确保C21或其盐的颗粒以及与其混合的赋形剂以其基本上干燥的方式单独制备和/或提供,并且还在其基本上保持干燥的环境中混合在一起形成干燥混合物。

[0129] ‘基本上干燥’或‘基本上不含水’包括包含C21/盐和相关赋形剂的组合物总体上

包含不超过约5%，包括不超过约2%，诸如不超过约1%，包括不超过约0.5%，诸如约0.1%或更少的水。

[0130] 将包含C21或其盐和相关赋形剂的组合物进一步加工成入上文所述的本发明的剂型也可优选以保持在这种基本无水状态的方式进行。

[0131] 在这方面，尽管药学上可接受的胶囊材料可含有残余量的水，但应该最小化水从胶囊材料进入组合物(无论是固体形式(例如粉末混合物)还是液体形式(例如脂质悬浮液))中，从而保护高度敏感的C21或其盐免于与水接触，并因此在光的存在下不会降解。

[0132] 然而，优选(尽管不一定是必需的)以保持剂型本身干燥和避光的方式包装本发明的剂型。这可包括密封包装、易潮解材料的使用等。

[0133] 根据本发明的另一方面，提供了制备本发明的剂型的方法，该方法包括用肠溶物质包覆包含C21或其药学上可接受的盐的组合物。

[0134] C21的药学上可接受的盐包括酸加成盐。此类盐可以通过常规方式来形成，例如通过使游离酸形式的C21(下文称为‘游离C21’)与一个或多个当量的适当酸，任选地在溶剂中或所述盐不溶性的介质中反应，之后使用标准技术(例如在真空中，通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质来形成。盐还可以通过例如使用适合的离子交换树脂，交换呈盐形式的活性成分的抗衡离子与另一种抗衡离子来制备。优选的C21盐包括HCl盐、碱土金属盐如镁盐和钙盐，以及碱金属盐如钾盐，或优选地钠盐。

[0135] C21或其盐在本发明的剂型中的量将取决于和/或可根据病状的严重程度、或对这种严重程度的预期以及待治疗的患者来选择，但可由本领域技术人员确定。施用方式也可由给药的时间和频率以及病状的严重程度来确定。

[0136] 成年患者(平均体重例如70kg)中C21的合适的较低日剂量可以是每天约10mg，诸如约20mg，例如约25mg。C21的日剂量范围的合适上限可以是约至多约900mg，诸如600mg，包括约400mg和约200mg，诸如约100mg，并且包括约50mg。

[0137] 所有上述剂量计算为游离C21。剂量可以分成每天多个单独的剂量。剂量可以每日给药一次和六次之间，诸如每天四次，优选每天三次，并且更优选每天两次。

[0138] 在任何情况下，医疗从业者或其它技术人员将能够常规地确定实际剂量，取决于病状的严重程度和施用途径，实际剂量将最适合于个体患者。上文所提及的剂量在一般情况下是示例性的；当然，在个别情况下，可能需要更高或更低的剂量范围，并且此类剂量范围都处于本发明的范围内。

[0139] 在本发明的上下文中，施用于患者的剂量应该足以在合理的时间范围内在患者中实现适当的反应(如上文所述)。本领域的技术人员将认识到，精确剂量和组合物以及最适当递送方案的选择也将受以下影响：尤其是制剂的药理学特性、所治疗病状的性质、阶段和/或严重程度、接受者的生理病状和精神敏锐度，包括待治疗的患者的年龄、病状、体重、性别和反应，以及疾病的阶段/严重程度，以及患者之间的遗传差异。

[0140] 本发明的剂型可用于表达AT2受体并且期望或需要其刺激的病状。

[0141] 在这方面，本发明的剂型用于治疗以血管收缩、纤维化、炎症、细胞生长和/或分化增加、心脏收缩力增加、心血管肥大增加和/或液体和电解质潴留增加为特征的病状，以及皮肤病症和肌肉骨骼病症。

[0142] 本发明的剂型特别适用于治疗和/或预防ILD，如结节病或纤维化，更具体地说是

PF, 并且具体地为IPF, 以及可能引发ILD的病状, 如系统性硬化症、类风湿性关节炎、肌炎或系统性红斑狼疮, 或以其他方式与ILD相关的病状, 如肺动脉高压和/或肺动脉高压。

[0143] 本发明的剂型也可以表现出血栓烷受体活性。在此方面, 本发明的剂型可以对血小板活化和/或聚集具有抑制作用(因此具有抗血栓形成作用), 和/或可以治疗方式减少血管收缩和/或支气管收缩。

[0144] 本发明的剂型进一步用于治疗应激相关病症, 和/或改善微循环和/或粘膜保护机制。

[0145] 因此, 预期本发明的剂型可用于治疗病症, 这些病症的特征如上所述, 并且这些病症是例如, 胃肠道、心血管系统、呼吸道、肾脏、免疫系统、眼睛、女性生殖(排卵)系统和中枢神经系统(CNS)。

[0146] 可以被提及的胃肠道病症包含食道炎、巴雷特食管、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化不良(包含非溃疡消化不良)、胃食管反流、肠易激综合征(IBS)、炎症性肠病(IBD)、胰腺炎、肝脏疾病(如肝炎)、胆囊疾病、多器官功能衰竭(MOF)和脓毒症。可以被提及的其它胃肠道病症包含口干、胃炎、胃轻瘫、胃酸过多、胆道病症、体腔疾病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、腹泻、便秘、绞痛、吞咽困难、呕吐、恶心、消化不良和干燥综合征。

[0147] 可以被提及的呼吸道疾病包含炎症性病症, 如哮喘、阻塞性肺疾病(如慢性阻塞性肺疾病)、肺炎、肺动脉高压和成人呼吸窘迫综合征。

[0148] 可以被提及的肾脏病症包含肾衰竭、糖尿病性肾病、肾炎和肾性高血压。

[0149] 可以被提及的眼部病症包含糖尿病视网膜病变、过早视网膜病变和视网膜微血管化。

[0150] 可以被提及的女性生殖系统疾病包含排卵功能障碍和子宫内膜异位症。

[0151] 可以被提及的心血管病症包含高血压、心脏肥大、心力衰竭(包括具有保留的射血分数的心力衰竭)、动脉粥样硬化、动脉血栓形成、静脉血栓形成、内皮功能障碍、内皮损伤、球囊扩张后狭窄、血管生成、糖尿病并发症、微血管功能障碍、心绞痛、心律失常、间歇性跛行、先兆子痫、心肌梗死、再梗死、缺血性损伤、勃起功能障碍和新内膜增生。

[0152] 可以被提及的CNS病症包含认知功能障碍、食物摄入功能障碍(饥饿/饱腹感)和口渴、中风、脑出血、脑栓塞和脑梗死、多发性硬化(MS)、阿尔茨海默病和帕金森病。

[0153] 本发明的剂型还可以用于调节生长代谢和增殖, 例如, 用于治疗衰老、肥大性病症、前列腺增生、自身免疫疾病(例如, 关节炎, 如类风湿性关节炎或系统性红斑狼疮)、银屑病、肥胖症、神经元再生、溃疡愈合、脂肪组织增生的抑制、干细胞分化和增殖、纤维化病症、癌症(例如, 在胃肠道(包括食道或胃)、前列腺、乳房、肝脏、肾脏以及淋巴癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、血液系统恶性肿瘤等中或其的)、细胞凋亡、肿瘤(一般)和肥大、糖尿病、神经元损伤和器官排斥。

[0154] 本发明的剂型还可以用于治疗中风、脊髓损伤、镰状细胞病、肌营养不良、癌症治疗相关的心脏毒性、周围神经病变, 特别是系统性硬化症。

[0155] 此外, 本发明的剂型可用于治疗呼吸道病毒诱导的组织损伤, 该损伤可包括相关组织的损伤和/或功能障碍。相关组织包括呼吸道(例如粘膜)组织, 尤其是肺组织。因此, 相关组织包括呼吸道上皮, 它滋润气道并防止病原体, 如病毒入侵。

[0156] 在这方面可以提及的呼吸道病毒包括流感病毒, 诸如甲型流感病毒(例如H1N1和

H3N2病毒)、乙型流感病毒或丙型流感病毒,并且更具体地,冠状病毒,包括严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒,诸如SARS冠状病毒(SARS-CoV),并且特别是新型SARS冠状病毒2(SARS-CoV-2,以前称为‘2019-nCoV’或‘新型冠状病毒2019’),其是引起冠状病毒疾病2019的病毒(COVID-19),其中存在许多遗传变体。

[0157] 通过‘治疗’组织损伤,我们包括C21及其盐不仅可以对由这种病毒引起的呼吸道组织损伤产生有益作用,而且还可以预防和/或减轻在其它情况下会由呼吸道中的病毒引起的损伤,这种情况发生在相关病毒进入例如呼吸道中的上皮细胞时。

[0158] 因此,C21及其盐可以消除或预防由这类病毒诱导的组织损伤引起的疾病和/或这类损伤或疾病的症状的发展。

[0159] 在这方面,C21及其盐可以治疗正在或已经由呼吸道病毒引起的疾病(即疾病如流感以及急性肺损伤急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS),具体地SARS,并且更具体地COVID-19)及其后遗症和/或阻止所述疾病的进展。C21及其盐还可以治疗和/或预防正在或已经由这类病毒引起的损伤,包括治疗和/或预防这类呼吸道疾病的症状,所述症状包括咳嗽、呼吸困难、呼吸窘迫(表现为例如需要补充/增补氧气(可以通过面罩或经由鼻插管(高流量或其他方式)给药)和/或机械通气/体外膜氧合)、呼吸衰竭和/或肺炎,这可能直接发生(病毒性肺炎)和/或间接发生(继发性细菌感染引起的细菌性肺炎,这在流感中很常见),以及由肺和其他器官(例如,心脏和肾脏)中的炎症引起的后续纤维化。此外,C21及其盐可以预防呼吸道病毒诱导的发病和/或死亡或阻止其进展,并且C21可以治疗上述任何慢性症状和/或阻止其发展。

[0160] 另外,本发明的剂型还可以用于治疗或预防以纤维结缔组织过度积聚为特征的一种或多种内脏器官的任何纤维化病状,和/或用于治疗或预防纤维生成以及可能与之相关的发病率和死亡率。此类纤维化可能与急性炎性病状相关,如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、SARS和多器官炎症、损伤和/或衰竭,这些可能是由内部或外部创伤(例如,损伤)或由感染引起的。

[0161] 因此,此类病状可能是由病毒、细菌或真菌感染引起的败血症或脓毒性休克引起的。此外,急性肺损伤、ARDS并且特别是SARS可由病毒如冠状病毒引起,包括SARS-CoV-2,其可导致内部组织损伤和/或相关内部(例如粘膜)组织和/或包含它们的细胞(例如呼吸上皮)的功能障碍。此类组织损伤可能导致严重的纤维化。例如,已知由SARS-CoV-2(冠状病毒疾病2019或COVID-19)引起的SARS疾病在许多情况下会导致纤维化。

[0162] 然而,本发明的剂型也特别适用于治疗或预防本文所定义的ILD,包括结节病或纤维化,更具体地是肺纤维化,并且尤其是IPF,以及可能引发ILD的病状,诸如全身性硬化、类风湿性关节炎、肌炎或全身性红斑狼疮,或者以其他方式与ILD相关的病状,诸如肺动脉高血压和/或肺动脉高压。

[0163] 本领域的技术人员将理解,术语‘ILD’将包括以异常愈合反应为特征的任何经肺病状,包括慢性发炎、肺功能下降和/或出现疤痕(无关乎病因),如结节病和PF,尤其IPF。该术语还可以包括已知导致和/或引起这种肺部病状的疾病和/或病状,诸如全身性硬化症。在这方面,进一步提供了本发明的剂型,其用于导致和/或引起ILD的病状,诸如PF或IPF,包括全身性硬化症。

[0164] 在包括IPF在内的PF的治疗中,本发明的剂型可以具有抗纤维化作用,减少纤维化

并防止细胞外基质的进一步沉积。本发明的剂型可以影响肺瘢痕形成/伤口愈合，并且还具有抗凋亡作用，从而防止肺泡内皮细胞的凋亡，这是PF发展的起始因素。本发明的剂型还可以具有抗增殖作用，从而减少PF中成纤维细胞和肌成纤维细胞的癌样增殖。本发明的剂型还可以改善PF中的血管重塑，从而降低继发性肺动脉高压。最后，本发明的剂型可以表现出抗炎和抗细胞因子作用。

[0165] 根据本发明的另一方面，提供了一种治疗任何上述病状的方法，该病状包括呼吸道病毒损伤，并且更具体地为ILD，包括PF，并且尤其是IPF，该方法包括向患有或易患这种病状的人施用治疗有效量的本发明的剂型。

[0166] 根据本发明的另一方面，提供了一种治疗受试者的呼吸道病毒诱导的组织损伤的方法，该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的本发明的剂型，特别是其中：

[0167] • 受损的组织是肺组织，包括呼吸上皮；

[0168] • 该损伤包括由呼吸道病毒引起的呼吸道粘膜组织的损伤和/或功能障碍；

[0169] • 治疗包括对正在或已经由病毒引起的疾病的治疗和/或阻止其进展；

[0170] • 呼吸道病毒是冠状病毒，诸如SARS-CoV-2，并且疾病是SARS，诸如COVID-19；或者呼吸道病毒是流感病毒，并且疾病是流感；

[0171] • 该治疗包括治疗由相关病毒引起或已经由相关病毒引起的疾病的症状；

[0172] • 损伤或疾病的症状包括以下中的一者或两者：咳嗽、呼吸困难、呼吸窘迫（其可能表现为需要补充氧气和/或机械通气）、呼吸衰竭、肺炎、一种或多种内部器官（包括肺、心脏和/或肾）的纤维化；以及/或者

[0173] • 该治疗包括预防一种或多种前述病状中呼吸道病毒诱导的发病率和/或死亡率。

[0174] 本发明的剂型既可用于治疗性、姑息性和/或诊断性治疗（例如，在诊断性检查期间，如果怀疑病状），也可用于任何上述病状的预防性治疗两者（通过这些治疗，我们包括预防和/或消除病状的恶化和/或变糟）。

[0175] ‘患者’包括鸟类和哺乳动物（特别是人类）患者。人类患者包括成人患者以及儿童患者两者，后者包括年龄至多约24个月的患者、年龄约2到约12岁的患者以及年龄约12到约16岁的患者。出于本发明的目的，年龄超过约16岁的患者可以被视为成人。这些不同患者群体可以给予不同剂量的C21或其盐。

[0176] 在治疗某些病状如呼吸道病毒诱导的组织损伤时，优选将C21或其药学上可接受的盐施用于成年患者，更特别是超过约20岁，诸如超过约30岁，包括超过约40岁，更优选超过约50岁，尤其是超过约60岁，特别是超过约70岁，并且更特别是超过约80岁的受试者；和/或患有一种或多种以下潜在医学病状的患者（无论此类患者是否属于上述年龄组之一）：

[0177] • 慢性（长期）呼吸道疾病，如肺纤维化、肺动脉高压（pulmonary hypertension）、肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension）、其他ILD、哮喘，慢性阻塞性肺病（COPD）、肺气肿或支气管炎

[0178] • 慢性心血管（例如心脏病）疾病，如心力衰竭、心房颤动或高血压

[0179] • 慢性肾病

[0180] • 慢性肝病，如肝炎

[0181] • 慢性神经系统病状，如帕金森病（Parkinson's disease）、运动神经元病、多发

性硬化症,学习障碍或脑瘫

- [0182] • 糖尿病
- [0183] • 患者脾脏的问题-例如,镰状细胞疾病或脾脏已被切除
- [0184] • 由于某些病状,如HIV和AIDS,或药物,如类固醇药片或化疗而导致免疫系统减弱
- [0185] • 肥胖(例如体重指数(BMI)为40或以上)
- [0186] • 怀孕。

[0187] 在这方面,根据本发明的几个其它方面,提供了一种治疗和/或预防一种或多种以下病状的方法:

[0188] • 例如SARS-CoV-2感染(PASC)的急性后遗症,诸如所谓的‘长期COVID(long COVID)’、‘慢性COVID综合征’(CCS)和/或‘长期COVID(long-haul COVID)’;

[0189] • 急性肾伤害和/或慢性肾病;

[0190] • 呼吸系统疾病,如肺纤维化、肺高压、肺动脉高压、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺气肿和/或支气管炎;和

[0191] • 心血管疾病,例如心肌梗塞、心力衰竭、心房颤动、高血压或血栓形成和/或例如心脏、肺和/或脑中的栓塞,

[0192] 所有这些都可以由呼吸道病毒(例如SARS-CoV-2)直接或间接诱导,所述方法包含向需要这种治疗和/或预防的受试者给药C21或其药学上可接受的盐。

[0193] 关于(例如)呼吸道病毒诱导的组织损伤的急性治疗,C21或其盐的剂量可以每天给药一次至四次(例如1至3次),持续最多三个月(例如两个),例如一个月,包括最多三周,例如最多一周,如4天或3天。这类治疗期可以酌情重复。

[0194] 在出现上文所述的一种或多种慢性症状的情况下,例如肺和其它内部器官的纤维化,除了和/或代替上述急性给药外,可以连续和/或根据需要/要求用C21或其盐进行治疗。

[0195] 可以在病毒感染患者的治疗中用于与C21联合治疗的相关活性成分包括更多不同应用的病毒感染标准治疗,包括抗体疗法(例如,LY-CoV555/LY-CoV016(巴尼韦单抗(bamlanivimab)和埃特司韦单抗(etesevimab)、LY-CoV555(巴尼韦单抗,Eli Lilly)、REGN-COV2(卡西瑞单抗(asirivimab)和伊姆得维单抗(imdevimab)、REGN3048-3051、TZLS-501、SNG001(Synairgen)、依库丽单抗(eculizumab)(Soliris;Alexion Pharmaceuticals)、拉武珠单抗(ravulizumab)(Ultomiris;Alexion Pharmaceuticals)、仑兹鲁单抗(lenzilumab)、乐昂立单抗(leronlimab)、托珠单抗(tocilizumab)(雅美罗(Actemra);Roche)、沙利鲁单抗(Sarilumab)(Kevzara;Regeneron Pharma)和Octagam(Octapharma))、抗病毒药物(例如,奥司他韦(oseltamivir)、瑞德西韦(remdesivir)、法匹拉韦(favilavir)、莫纳皮拉韦(molnupiravir)、司美匹韦(simeprevir)、达卡他韦(daclatasvir)、索非布韦(sofosbuvir)、利巴韦林(ribavirin)、乌米非诺韦(umifenovir)、洛匹那韦(lopinavir)、利托那韦(ritonavir)、洛匹那韦/利托那韦(克力芝(Kaletra);AbbVie Deutschland GmbH Co.KG)、替考拉宁(teicoplanin)、巴瑞替尼(baricitinib)(奥卢安特(Olumiant);Eli Lilly)、奥卢安特(ruxolitinib)(雅卡维(Jakavi);Novartis)、托法替尼(tofacitinib)(Xeljanz;Pfizer)、TMPRSS2抑制剂、卡莫司他(camostat)或卡莫司他甲磺酸盐、托珠单抗(Actembra)(Roche)、TZLS-501、AT-100

(rhSP-D)、MK-7110 (CD24Fc; Merck) )、OYA1 (OyaGen9)、BPI-002 (BeyondSpring)、NP-120 (艾芬地尔 (Ifenprodil); Algernon Pharmaceuticals)、加利司韦 (Galidesivir) (Biocryst Pharma)、抗炎性药剂 (例如, NSAID, 诸如布洛芬 (ibuprofen)、酮咯酸 (ketorolac)、萘普生等)、氯喹 (chloroquine)、羟氯喹 (hydroxychloroquine) )、干扰素 (例如, 干扰素β (干扰素β-1a)、托珠单抗 (tocilizumab) (Actemra)、来那度胺 (lenalidomide)、泊马度胺 (pomalidomide) 和沙利度胺 (thalidomide) )、镇痛药 (例如, 扑热息痛 (paracetamol) 或阿片类)、止咳药剂 (例如, 右美沙芬 (dextromethorphan) )、接种疫苗 (例如, Inovio Pharmaceuticals 和 Beijing Advaccine Biotechnology 的 INO-4800, 如果可用的话)、COVID-19 恢复期血浆 (CCP) 和/或从感染 SARS-CoV 或 SARS-CoV-2 恢复的人的血液中提取抗体进行被动抗体治疗。

[0196] 可在 ILD 如 IPF 的治疗中用于与 C21 联合治疗的相关活性成分包括, 例如抗纤维化药 (例如尼达尼布 (nintedanib), 并且特别是吡非尼酮 (pirfenidone)) ; 维生素 (例如维生素 B、C 和 D) ; 粘液溶解剂 (例如乙酰半胱氨酸和溴环己胺醇) ; 皮质类固醇, 例如可的松 (cortisone) 和强的松 (prednisone) ; 炎症抑制剂, 诸如环磷酰胺; 其他免疫抑制剂, 诸如硫唑嘌呤和霉酚酸吗啉乙酯; 以及抗氧化剂, 诸如 N-乙酰半胱氨酸。可在结节病的治疗中用于与 C21 联合治疗的相关活性成分包括例如皮质类固醇, 诸如可的松、泼尼松和泼尼松龙; 抗代谢物; 免疫系统抑制剂, 诸如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤、来氟米特 (leflunomide)、霉酚酸/霉酚酸吗啉乙酯、环磷酰胺; 氨基喹啉; 单克隆抗肿瘤坏死因子抗体, 诸如英夫利昔单抗 (infliximab) 和阿达木单抗 (adalimumab) ; 免疫调节酰亚胺药物, 诸如包括来那度胺、泊马度胺, 并且尤其是沙利度胺; TNF 抑制剂依那西普 (etanercept) ; 以及止痛剂, 诸如布洛芬和扑热息痛; 止咳剂和/或祛痰剂。

[0197] 为了避免疑问, 上文提及的‘皮质类固醇’包括天然存在的皮质类固醇和合成皮质类固醇。

[0198] 可以提及的天然存在的皮质类固醇包括皮质醇 (氢化可的松)、醛固酮、皮质脂酮、皮质酮、孕烯醇酮、孕酮, 以及皮质类固醇生物合成中的天然前体和中间体, 以及天然存在的皮质类固醇的其它衍生物, 如 11-脱氧皮质醇、21-脱氧皮质醇、11-脱氢皮质酮、11-脱氧皮质酮、18-羟基-11-脱氧皮质酮、18-羟基皮质酮、21-脱氧皮质酮、11 $\beta$ -羟基孕烯醇酮、11 $\beta$ 、17 $\alpha$ 、21-三羟基孕烯醇酮、17 $\alpha$ 、21-二羟基孕烯醇酮、17 $\alpha$ -羟基孕烯醇酮、21-羟基孕烯醇酮、11-酮孕酮、11 $\beta$ -羟基孕酮、17 $\alpha$ -羟基孕酮和 18-羟基孕酮。

[0199] 可提及的合成皮质类固醇包括氢化可的松型 (A 组) 的那些, 如醋酸可的松、氢化可的松醋酸酯、醋酸氢化可的松、氢化可的松丁酸酯、丁酸氢化可的松、氢化可的松戊酸酯、替可的松 (tixocortol) 和替可的松特戊酸酯 (tixocortol pivalate)、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、泼尼松、氯泼尼松 (chloroprednisone)、氯泼尼醇 (cloprednol)、二氟泼尼酯 (difluprednate)、氟氢可的松 (fludrocortisone)、氟轻松 (fluocinolone)、氟培龙 (fluperolone)、氟泼尼龙 (fluprednisolone)、氯替泼诺 (loteprednol)、泼尼卡酯 (prednicarbate) 和去炎松 (triamcinolone); 丙酮化合物和相关物质 (B 组), 如安西奈德 (amcinonide)、布地奈德 (budesonide)、地奈德 (desonide)、氟轻松缩丙酮 (fluocinolone cetonide)、氟轻松 (fluocinonide)、氯氟舒松 (halcinonide)、曲安奈德 (triamcinolone acetonide)、环索奈德 (ciclesonide)、地夫可特、福莫可他 (formocortal)、氟氢缩松

(fludroxcortide)、氟尼缩松 (flunisolide) 和氟轻松缩丙酮 (fluocinolone acetonide)；(B) 米松类型的合成皮质类固醇 (C组)，如倍氯米松 (beclomethasone)、倍他米松 (betamethasone)、二丙酸倍他米松 (betamethasone dipropionate) 和戊酸倍他米松 (betamethasone valerate)、地塞米松 (dexamethasone)、氟考龙 (fluocortolone)、卤米松 (halometasone)、莫米松 (mometasone) 和糠酸莫米松 (mometasone furoate)、阿氯米松 (alclometasone) 和二丙酸阿氯米松 (alclometasone dipropionate)、氯倍他索 (clobetasol) 和丙酸氯倍他索 (clobetasol propionate)、氯倍他松 (clobetasone) 和丁酸氯倍他松 (clobetasone butyrate)、氯可托龙 (clocortolone)、去羟米松 (desoximetasone)、双氟拉松 (diflorasone)、双氟可龙 (difluocortolone)、氟氯奈德 (fluclorolone)、氟米松 (flumetasone)、氟可丁 (fluocortin)、氟泼尼定 (fluprednidene) 和乙酸氟泼尼定 (fluprednidene acetate)、氟替卡松 (fluticasone)、糠酸氟替卡松 (fluticasone furoate) 和丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、甲泼尼松 (meprednisone)、帕拉米松 (paramethasone)、泼尼立定 (prednylidene)、利美索龙 (rimexolone) 和乌倍他索 (ulobetasol)；孕酮类型的合成皮质类固醇，如氟孕酮 (flugestone)、氟米龙 (fluorometholone)、甲羟松 (medrysone) 和乙酸泼尼松龙钠 (prebediolone acetate)；以及孕酮衍生物 (孕酮 (progesterins))，如乙酸氯地孕酮 (chlormadinone acetate)、乙酸环丙孕酮 (cyproterone acetate)、美罗孕酮 (medrogestone)、乙酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate)、乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate) 和乙酸塞孕酮 (segesterone acetate)；以及其它皮质类固醇，如可的伐唑 (cortivazol) 和6-甲基-11 $\beta$ ,17 $\beta$ -二羟基-17 $\alpha$ -(1-丙炔基) 雄甾-1,4,6-三烯-3-酮。

[0200] 优选的皮质类固醇包含可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙，并且尤其是地塞米松。

[0201] 此外，可用于与C21联合治疗 (例如，治疗呼吸道病毒感染) 的相关活性成分包括H2受体阻滞剂、抗凝剂、抗血小板药物，以及他汀类药物、抗微生物剂和抗过敏/抗哮喘药物。

[0202] 可以提及的H2受体阻滞剂包含法莫替丁 (famotidine)。可以提及的抗凝剂包含肝素和低分子肝素 (例如，贝米肝素 (bemiparin)、那曲肝素 (nadroparin)、瑞维肝素 (reviparin)、依诺肝素 (enoxaparin)、帕肝素钠 (parnaparin)、舍托肝素 (certoparin)、达肝素 (dalteparin)、亭扎肝素 (tinzaparin))；直接口服抗凝剂 (例如，达比加群 (dabigatran)、阿加曲班 (argatroban)、利伐沙班 (rivaroxaban)、阿哌沙班 (apixaban)、依度沙班 (edoxaban)、贝曲沙班 (betrixaban)、达沙班 (darexaban)、奥米沙班 (otamixaban)、利他沙班 (letaxaban)、伊利巴沙班 (eribaxaban)、水蛭素 (hirudin)、来匹卢定 (lepirudin) 和比伐卢定 (bivalirudin))；香豆素型维生素K拮抗剂 (例如，香豆素、醋硝香豆素 (acenocoumarol)、苯丙香豆素 (phenprocoumon)、裂盒蕈色素 (atromentin) 和苯茚二酮 (phenindione)) 和Xa因子的合成戊糖抑制剂 (例如，磺达肝癸钠 (fondaparinux)、艾卓肝素 (idraparinux) 和 idrabiotaparinux)。可以提及的抗血小板药物包括不可逆的环氧合酶抑制剂 (例如，阿司匹林 (aspirin) 和三氟柳 (triflusal))；二磷酸腺苷受体抑制剂 (例如，坎格雷洛 (cangrelor)、氯吡格雷 (clopidogrel)、普拉格雷 (prasugrel)、替格瑞洛 (ticagrelor) 和噻氯匹定 (ticlopidine))；磷酸二酯酶抑制剂 (例如，西洛他唑 (cilostazol))；蛋白酶激活受体-1拮抗剂 (例如，沃拉帕沙 (vorapaxar))；糖蛋白IIB/IIIA

抑制剂(例如,阿昔单抗(abciximab)、依替巴肽(eftifibatide)和替罗非班(tirofiban))；腺苷再摄取抑制剂(例如,双嘧达莫(dipyridamole))；以及血栓素抑制剂(例如,特鲁曲班(terutroban)、雷马曲班(ramatroban)、塞曲司特(seratrodast)和毗考他胺(picotamide))。可以提及的他汀类包括阿托伐他汀、辛伐他汀和瑞舒伐他汀(rosuvastatin)。可以提及的抗微生物剂包括阿奇霉素(azithromycin)、头孢曲松(ceftriaxone)、头孢呋辛(cefuroxime)、强力霉素(doxycycline)、氟康唑(fluconazole)、哌拉西林(piperacillin)、三唑巴坦(tazobactam)和替考拉宁(teicoplanin)。可以提及的抗过敏/抗哮喘药物包括扑尔敏(chlorphenamine)、左西替利嗪(levocetirizine)和孟鲁司特(montelukast)。

[0203] 可用于与C21联合治疗(例如用于治疗呼吸道病毒感染)的其他相关活性成分包括本领域已知的其他AT2激动剂,以及与本领域已知的AT1受体拮抗剂的组合,和/或与血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂的组合。可以根据实施方案使用的AT1受体拮抗剂的非限制性但说明性的示例包括阿齐沙坦(azilsartan)、坎地沙坦(candesartan)、依普罗沙坦(eprosartan)、非马沙坦(fimasartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)、米尔法沙坦(milfasartan)、奥美沙坦(olmesartan)、泊来沙坦(pomisartan)、普拉托沙坦(pratosartan)、利皮沙坦(ripiasartan)、沙普立沙坦(saprisartan)、他索沙坦(tasosartan)、替米沙坦(telmisartan)、缬沙坦(valsartan)和/或它们的组合。可以根据实施方案使用的ACE抑制剂的非限制性但说明性的示例包括卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipril)、喹那普利(quinapril)、培哚普利(perindopril)、赖诺普利(lisinopril)、贝那普利(benazepril)、咪达普利(imidapril)、群多普利(trandolapril)、福辛普利(fosinopril)、莫西普利(moexipril)、西拉普利(cilazapril)、螺普利(spirapril)、替莫普利(temocapril)、阿拉普利(alacepril)、西罗普利(ceronapril)、得乐普利(delepril)、莫维普利(moveltipril)和/或它们的组合。

[0204] 相关患者还可以(和/或可能已经)接受一种或多种任何治疗和/或基于施用一种或多种此类活性成分的上述相关病状的其他治疗剂,我们是指在用C21或其盐治疗之前、之外和/或之后接受处方剂量的一种或多种本文所述的那些活性成分。

[0205] 上述其他活性成分的药学上可接受的盐和剂量包括本领域中已知且针对医疗文献中所讨论的药物所述的那些,诸如Martindale-The Complete Drug Reference,第38版,Pharmaceutical Press, London (2014) 和其中提及的文献,所有文献中的相关公开内容以引用的方式并入本文中。

[0206] 本发明的剂型的优点在于,它们可以在正常储存条件下制造和储存,包括不冷冻和/或不暴露于光,保持胶囊中所含的组合物,特别是活性成分的药学上可接受的物理化学稳定性。

[0207] 本发明的剂型还可以提供改善的药物负载,使得能够呈现高量/剂量的活性化合物,并且还能够以一致/均匀的方式有效递送这种较高剂量。这反过来提高了治疗的有效性和效率,并降低了医疗保健的成本。

[0208] 本文所述的用途/方法可以另外具有以下优点:在治疗上文提及的一种或多种病状,特别是ILD和/或呼吸道病毒感染时,它们可以比现有技术中已知的类似方法(治疗)对

医生和/或患者更方便、更有效、毒性更低、活性范围更广、更强效、产生的副作用更少,或者其可以具有其他有用的药理学特性,无论是否在这些条件下或以其他方式使用。

[0209] 在本文中无论何时使用词语‘约’ ,例如在数字或量的上下文中,即绝对量,诸如(例如活性)成分的尺寸(例如粒度)、剂量、重量或浓度、年龄、温度或时间段;或者包括百分比和标准偏差的相对量,应当理解,此类变量是近似的,并且因此可以与指定的实际数目变化 $\pm 10\%$ ,例如 $\pm 5\%$ ,并且优选 $\pm 2\%$ (例如 $\pm 1\%$ )。在这方面中,术语‘约10%’意味着例如数值10的约 $\pm 10\%$ ,即在9%与11%之间。

[0210] 通过以下实施例来说明本发明,但决不限制本发明。

## 实施例

[0211] 实施例1

[0212] 临床环境中食物效应的观察

[0213] 进行了I期临床试验,以评估C21在健康男性和女性受试者中的安全性、耐受性和药代动力学。研究设计允许通过密集的临床数据和PK监测逐步增加剂量,以确保受试者的安全和健康。

[0214] 本研究根据CRO标准操作规程(SOP)设计和实施,该操作规程符合主要监管机构要求的国际协调委员会(ICH)良好临床实践(GCP)指南中规定的伦理原则,并符合1996年10月第48届大会修订的赫尔辛基宣言(Declaration of Helsinki)。发现C21是安全的并且通常耐受良好。未记录严重不良事件。

[0215] 此外,在75mg的单一口服剂量处,在10名男性和女性受试者中以开放标签方式研究食物对C21的药代动力学(PK)的影响。

[0216] 受试者将以禁食或进食状态随机间隔至少3天接受两次单剂量的75mg C21。使用食品和药物管理局(FDA)推荐的高脂肪早餐来研究最大效果。

[0217] 在研究的食物效应部分,受试者的年龄范围为22岁至44岁,中位年龄为36.0岁。大多数受试者为高加索人(9名(90.0%)受试者)和男性(8名(80.0%)受试者)。总体受试者的平均(SD)BMI为23.96(2.223)kg/m<sup>2</sup>。

[0218] 预冷冻口服溶液形式的C21钠盐(包含溶解在含水碳酸盐缓冲液中的2.5mg/mL C21钠盐钠盐),其组成如下表1所示。

[0219] 表1

[0220]

组分	功能	数量/mL	质量参考标准
柠檬酸一水合物	缓冲组分	2mg	Ph.Eur.
苯甲地那铵	调味剂	3 $\mu$ g	USP-NF
乙醇(96%)	苯甲地那铵的溶剂	大约35 $\mu$ L	Ph.Eur.
盐酸	pH调节剂	定量至pH 2.0-3.5	Ph.Eur.
氢氧化钠	pH调节剂	定量至pH 2.0-3.5	Ph.Eur.
纯水	溶剂	精确至1.0mL	Ph.Eur.

[0221] 低于定量下限(LLQ)的血浆浓度表示为低于定量下限(BLQ)。C21的血浆浓度由研究部分、剂量组和标称时间点总结。

[0222] 根据这些指南,使用Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin<sup>®</sup>(8.0版)或更高版本,通过非区室分析

方法从浓度-时间数据计算药代动力学参数：

[0223] • 在所有衍生的药代动力学参数的计算中使用相对于给药的实际取样时间而不是标称时间。

[0224] • 没有缺失数据的插补。

[0225] • 任何缺失浓度数据的受试者都包括在PK分析集中, 条件是至少可以可靠地计算  $C_{max}$  和  $AUC_{(0-t)}$ 。

[0226] 给药前和第一个可计量浓度之前的吸收阶段的所有BLQ值都被零取代。在计算PK变量之前, 将落在两个可评估浓度之间的单个BLQ替换为缺失。在计算PK变量之前, 将落在可评估浓度之间的连续BLQ替换为零。BLQ终值被忽略。

[0227] 通过使用基于自然对数转换数据的混合效应模型, 在测试和参考治疗之间的估计差异周围构建90%置信区间, 确定来自开放标签食物效应组的PK参数的生物等效性。使用SAS Proc Mixed、REML估计法和Kenward-Roger自由度算法实现了混合效应模型。

[0228] 使用混合效应模型分析自然对数转化的  $AUC_{(0-inf)}$  (如果数据允许)、 $AUC_{(0-24)}$  和  $C_{max}$ , 其中序列、周期和治疗作为固定效应, 并且序列内的受试者作为随机效应。从模型中获得平均差(测试-参考)和相应的90%置信区间的估计值。对估计的平均差和差异的90%置信区间进行指数化, 以提供几何平均值(测试/参考)比率和比率的90%置信区间的估计值。处于禁食状态的C21是参考治疗, 而处于进食状态的C21是测试治疗。

[0229] 评估食物效应(生物等效性)的比较用于评估食物对在禁食和进食条件下施用的C21的吸收速率和吸收程度的影响, 并呈现平均差的估计值以及相应的90%置信区间。

[0230] C21的药代动力学参数数据描述性总结于下表2中。

[0231] 表2

参数 (单位)	统计	C21 (75 mg) 进食 (N = 10)	C21 (75 mg) 禁食 (N = 9)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	n	10	9
	算数平均值	269.0	1810
	SD	58.92	668.2
	CV%	21.9	36.9
	几何平均值	263.2	1708
	几何 CV%	22.4	37.1
C <sub>av</sub> (ng/mL)	n	10	9
	算数平均值	33.0	77.4
	SD	8.92	26.4
	CV%	27.0	34.1
	几何平均值	32.0	73.6
	几何 CV%	25.7	34.1
t <sub>max</sub> (h)	n	10	9
	中值	1.26	0.670
	最小值	0.67	0.33
	最大值	4.0	0.68
t <sub>1/2</sub> (h)	n	10	9
	算数平均值	0.862	0.602
	SD	0.242	0.235
	CV%	28.1	39.0
	几何平均值	0.835	0.569
	几何 CV%	26.6	35.4
AUC <sub>(0-6)</sub> (h*ng/mL)	n	10	9
	算数平均值	746.6	1853
	SD	157.8	630.5
	CV%	21.1	34.0
	几何平均值	732.0	1764
	几何 CV%	21.1	34.0
AUC <sub>(0-12)</sub> (h*ng/mL)	n	10	9
	算数平均值	790.5	1857
	SD	211.9	632.6
	CV%	26.8	34.1
	几何平均值	767.4	1767
	几何 CV%	25.5	34.1
AUC <sub>(0-24)</sub> (h*ng/mL)	n	10	9
	算数平均值	792.0	1857
	SD	214.1	632.6
	CV%	27.0	34.1

[0232]

[0233]	几何平均值	768.5	1767
	几何 CV%	25.7	34.1
	n	10	9
	算数平均值	767.3	1841
	SD	219.9	626.8
	CV%	28.7	34.1
	几何平均值	741.5	1752
	几何 CV%	27.6	34.2
	n	10	9
	算数平均值	792.0	1857
[0234]	SD	214.2	632.6
	CV%	27.0	34.1
	几何平均值	768.5	1767
	几何 CV%	25.8	34.1
	n	10	9
	算数平均值	3.5	0.89
	SD	2.4	0.29
	CV%	69.0	32.2
	CL/F (L/h)	10	9
	算数平均值	100.3	44.52
[0235]	SD	23.57	14.43
	CV%	23.5	32.4
	几何平均值	97.59	42.44
	几何 CV%	25.8	34.1
	V <sub>z</sub> /F (L)	10	9
	算数平均值	120	36.6
	SD	26.2	12.4
	CV%	21.9	33.9
	几何平均值	118	34.8
	几何 CV%	21.0	33.9

[0234] CV%: 变异系数; SD: 标准偏差。N: 每次治疗的PK分析集中包括的受试者人量。

[0235] 在口服75mg C21后, 在禁食和进食条件下施用时, 峰值血浆浓度分别出现在0.67小时和1.26小时的中位 $t_{max}$ 处。75mg禁食组的几何平均 $C_{max}$ 为1708ng/mL, 并且75mg进食组为263ng/mL。

[0236] 禁食和进食时 $C_{max}$ 的变异性(几何CV%)分别为37%和22%。75mg禁食组和进食组的几何平均 $AUC_{(0-12)}$ 分别为1767h\*ng/mL和767h\*ng/mL。每次治疗的所有AUC参数都具有可比性, 并且75mg禁食组和进食组的AUC参数的几何CV%在21%至34%的范围内。禁食和进食治疗的平均 $t_{1/2}$ 均小于1小时。与测量的AUC值一致, 与禁食治疗值相比, 进食治疗的CL/F大约高2倍, 并且 $V_z/F$ 高3倍。

[0237] 食物对C21的影响的统计分析总结于表3中。

[0238] 表3

PK 参数 (单位)	处理	几何平均值 (95% CI)	几何平均比 (进食:禁食)	90% CI (%)
[0239]	AUC <sub>(0-inf)</sub> (h*ng/mL)	C21 (75 mg) 进食 (N=10) 768.52 (642.86, 918.75)	0.449	(41.04, 49.04)
		C21 (75 mg) 禁食 (N=9) 1713.18 (1431.01, 2050.98)		
	AUC <sub>(0-24)</sub> (h*ng/mL)	C21 (75 mg) 进食 (N=10) 768.48 (642.85, 918.66)	0.449	(41.03, 49.04)
		C21 (75 mg) 禁食 (N=9) 1713.20 (1431.09, 2050.93)		
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	C21 (75 mg) 进食 (N=10) 263.19 (222.21, 311.72)	0.155	(12.08, 19.78)
		C21 (75 mg) 禁食 (N=9) 1702.66 (1422.88, 2037.44)		

[0240] (N=具有非缺失值的受试者人数。受试者在禁食条件下接受治疗前退出)。

[0241] 该模型是混合方差分析 (ANOVA) 模型, 具有序列、周期、治疗的固定项以及序列内受试者的随机效应。

[0242] 食物对C21PK参数的影响的统计分析 (见上表3) 表明, 当C21与食物一起给予时, C<sub>max</sub>降低。C<sub>max</sub>的几何平均比为0.16, 并且90%置信区间低于1(100%), 表明C<sub>max</sub>差异具有统计学显著性。与食物一起施用75mg C21可降低AUC<sub>(0-24)</sub>和AUC<sub>(0-inf)</sub>; 几何平均比均为0.45, 并且90%置信区间低于1(100%), 表明AUC值差异显著。

[0243] 实施例2

[0244] 溶解研究

[0245] (A)

[0246] 在37±3℃的温度处, 在搅拌下将50.7mg C21钠盐 (Ardena, Riga, Latvia) 添加到900mL 0.09M碳酸盐缓冲液 (pH 8.95) 中。化合物立即溶解。搅拌15分钟后, 滴加2M乙酸溶液以提供4.52的pH。注意到放出CO<sub>2</sub>。搅拌1小时后, 观察到小的白色颗粒的形成。再搅拌1.5小时后, 添加1M NaOH以将pH提高到6.8。再继续搅拌1.5小时, 外观没有显著变化 (小的白色颗粒)。

[0247] (B)

[0248] 在相同温度处, 在搅拌下将51.2mg C21钠盐添加到900mL乙酸盐缓冲液 (pH 4.4) 中。添加的化合物形成薄浆液, 其漂浮在表面顶部上。搅拌1小时后, 滴加1M NaOH溶液以将

pH增加至7.2。浆液变得更稀，并且碎片变得更小且呈粘性。再继续搅拌1.5小时，外观没有显著变化(小的粘性颗粒)。

[0249] (C)

[0250] 在相同温度处，在搅拌下将53.2mg C21钠盐添加到900mL 0.1M HCl缓冲液(pH 1.0)中。添加的化合物立即溶解。搅拌20分钟后，滴加1M NaOH溶液以将pH增加至4.5。添加NaOH溶液后，没有观察到沉淀。搅拌2小时后，形成的溶液仍然是澄清的。

[0251] (D)

[0252] 在相同温度处，在搅拌下将51.0mg C21钠盐添加到900mL 0.1M柠檬酸盐缓冲液(pH 4.42)中。添加的化合物形成稀浆液。似乎没有物质溶解。在相同温度处搅拌7小时后，外观没有显著变化。UPLC的分析表明，在实验结束时，C21没有发生分解。

[0253] (E)

[0254] 在相同温度处，将50.8mg C21钠盐添加到900mL乙酸盐缓冲液(pH 4.49)中。添加的化合物形成薄浆液，其漂浮在表面上。搅拌1小时后，滴加1M NaOH溶液以将pH增加至6.8。浆液变得稍微稀薄。再继续搅拌一小时，外观没有显著变化。UPLC表明，在实验结束时，C21没有发生分解。

[0255] 综上所述，这些结果表明，在中间pH处形成的C21两性离子出乎意料地不可溶。这解释了上述实施例1中所见的食物效应。

[0256] 实施例3

[0257] 本发明的剂型

[0258] 通过称量21.4g胶态二氧化硅(Aerosil®; Evonik)放入称重船中来制备赋形剂共混物。然后称量2033.8g甘露糖醇(Pearlitol 50C, Roquette)，并将大约一半的量倒入V型搅拌机(Multiblender, Pharmatech, UK)的25L V型外壳中。然后将称量的胶态二氧化硅添加到V型外壳中，随后添加剩余的甘露糖醇。将所得混合物以30rpm共混10分钟。

[0259] 然后将赋形剂共混物通过800μm筛网过筛，然后以30rpm再共混20分钟。

[0260] 称量所得赋形剂混合物的一半并再添加到V型外壳中。然后将528g C21钠盐(Ardena, Riga, Latvia)添加到V型外壳中。然后将剩余的赋形剂共混物添加到V型外壳中，随后以30rpm混合10分钟。

[0261] 然后将所得共混物通过800μm筛网过筛，随后以30rpm共混20分钟。

[0262] 在制备共混物之后，通过称量约270mg共混物样品到100mL容量瓶中，添加40mL毫当量水并超声处理20分钟，添加40mL甲醇并再超声处理20分钟来测定共混物均匀性。平衡至室温后，将1.0mL样品溶液添加到10mL容量瓶中。随后用甲醇将其稀释至所需体积并混合。

[0263] 通过0.45μm PTFE膜注射器式过滤器过滤样品，并弃去最初的3mL滤液。C21钠盐的量通过UHPLC测定。所得溶液应含有0.1mg/mL C21 Na盐(对于100%的标称样品浓度)。

[0264] 结果在下表4中示出。

[0265] 表4

[0266]

样品	测定(%,1.c.)
1	100.3
2	102.1

3	104.1
4	100.9
5	98.7
6	99.3
均值	100.9
RSD	1.9

[0267] 此后,将26.1g硬脂酸镁(Ligamed MF-2-V,Peter Greven,Germany)通过800μm筛网过筛并添加到共混物中,随后以15rpm最终共混15分钟。

[0268] 最终组成如下表5中所示。

[0269] 表5

成分	组合物	
	mg/胶囊	% w/w
C21钠盐	52.8	20.24
甘露糖醇(Pearlitol 50C)	203.38	77.93
胶态二氧化硅(Aerosil 200)	2.14	0.82
硬脂酸镁(Ligamed MF-2-V)	2.61	1.00

[0271] 使用带有0号剂量器的MG Compact(MG2,Bologna,Italy)对约6,700粒胶囊进行包封,其中应用以下设置:室-11mm;压缩-0mm;粉末层:30.0mm。

[0272] 对胶囊的净填充重量施加5%公差极限进行重量分类,并且发现为18.6%。在包封之后,将胶囊手动地初次包装在100mL高密度聚乙烯(HDPE)广口瓶中,该广口瓶带有防儿童开启、防篡改的含有干燥剂的盖子(56粒胶囊/广口瓶)。总共生产了97瓶并贴上标签用于临床试验。

[0273] 使用平锅式包衣机(具有2L滚筒和0.7mm直径喷嘴的4M8TriX平锅式包衣机;ProCepT,Belgium)与水性丙烯酸肠溶包衣系统包覆以20%水溶液形式施用的约600粒这些胶囊(根据上述实施例3所述的程序获得)。

[0274] 称量640g纯化水放入800mL烧杯中,并且然后在机械搅拌20分钟下将160g预先称量的Acryl-EZE® 93F19225Clear(Colorcon)逐渐添加到水中,将螺旋桨式搅拌器放置在容器的中心并尽可能靠近容器底部,并形成剧烈的漩涡以均化。在涂覆过程之前,分散体通过200μm筛网。

[0275] 为了促进胶囊在平锅式包衣机内的良好移动,并达到装入滚筒中的适当体积,还添加了560粒虚拟胶囊(0号),具有不同的胶囊颜色(深绿色)和填充重量(410mg/粒甘露糖醇(Pearlitol 160C)),以便之后通过称重分类和目测进行分离。

[0276] 用在预定时间取出的样品进行逐步包覆。

[0277] 通过用胶囊填充滚筒,将入口温度设定为40°C来进行包衣过程。当滚筒转动时,在喷涂包衣溶液之前将胶囊加热至30°C,此时设定最终入口温度。

[0278] 在包衣过程结束时,关闭加热系统并使胶囊在缓慢翻滚下干燥。

[0279] 喷洒的溶液量为740g。组合物的填充含量/胶囊为260.93mg/胶囊。对于重96.1mg且总重量为357mg/填充胶囊的空胶囊,每包衣/填充胶囊的总重量为490.66mg,其给出每胶囊133.66的包衣量。这相当于每粒胶囊的包衣重量是空胶囊的139.08%和填充胶囊的

37.44%。

[0280] 将胶囊提交给Ph.Eur. (第10版) 标准 (2.9.1 仪器B; 带圆盘) 两阶段崩解试验, 该试验使包衣胶囊 (n=6) 经受:

[0281] (a) pH 1.2 (0.1N HCl水溶液, 通过混合250mL 0.2M NaCl、425mL 0.2M HCl和325mL纯化水而制备); 以及

[0282] (b) 使用磷酸盐缓冲液的pH 6.8 (通过混合250mL 0.2M磷酸氢钾、112mL 0.2M NaOH和638mL纯化水而制备)。

[0283] 该装置由篮架组件、用于升高和降低篮筐的装置、1L烧杯和用于在37°C (±2°C) 处加热流体的恒温装置组成。篮架组件被设计成在放置在不锈钢筛网上的3个不同的透明圆筒管中容纳3粒胶囊, 这允许溶液进入管中。

[0284] 对于这些实验, 将具有五个孔的圆柱形透明塑料圆盘放置于漂浮胶囊的顶部, 以在测试过程中将它们保持在管内 (没有圆盘, 胶囊将漂浮在介质的表面上)。

[0285] 根据Ph.Eur., 具有耐胃外壳的胶囊应能在酸性介质中存活2小时, 而不会显示允许内容物逸出的崩解或破裂迹象。

[0286] 2小时后, 将篮架组件轻轻干燥, 并目视检查包衣的胶囊, 以识别任何变形或破裂的迹象。

[0287] 随后将该篮转移到pH 6.8的磷酸盐缓冲溶液中。根据Ph.Eur. 规格, 所有胶囊应在60分钟内崩解。

[0288] 目视检查显示在酸性介质中完全完整的胶囊 (a) 和在更碱性介质中快速崩解的胶囊 (b), 并且因此, 胶囊成功地被肠溶包衣。

[0289] 实施例4

[0290] 本发明剂型的稳定性研究

[0291] 在一项研究中测试使用上述实施例3中所述的方法获得的肠溶包衣胶囊以评价评价在ICH (国际协调委员会) 储存条件 (i) 25°C 和 60% RH (长期储存条件) 和 (ii) 40°C 和 75% RH (加速储存条件) 下临床代表性包装中的稳定性。

[0292] 最终组成如下表6中所示。

[0293] 表6

成分	浓度 (mg/胶囊) 50 mg 强度
C21 (游离酸)	50
甘露糖醇 (Pearlitol® 50C)	203.38
胶态二氧化硅 (Aerosil®)	2.14
硬脂酸镁 (Ligamed® MF-2-V)	2.61
Vcaps Plus, 0 号, 白色不透明	1 件
包衣层 (Acryl-EZE®; 空胶囊的%)	139.08

[0295] 不同储存条件和时间下的稳定性结果列于下表7 (测定和色谱纯度) 和表8 (崩解) 中。使用Karl Fischer滴定法测量水含量。杂质1是先前已知的C21, 而杂质2和3是新的。LOR

代表报告限值(即0.10%, l.c.)。

[0296] 表7

条件	时 间 (月)	水含量(%, w/w)	C21 (%, l.c.)	杂质(%, l.c.)			
				1	2	3	总 和 (≤2)
	最初	-	95.2	0.20	0.16	< LOR	0.36
25°C 和 60% RH	3	-	97.8	0.22	0.15	< LOR	0.37
	4.5	< 0.5	98.8	0.24	0.15	< LOR	0.39
	6	< 0.5	100.7	0.24	0.15	< LOR	0.39
40°C 和 75% RH	3	-	95.4	0.60	0.14	< LOR	0.75
	4.5	< 0.5	97.1	0.80	0.14	< LOR	0.94
	6	< 0.5	101.9	1.0	0.15	< LOR	1.2

[0298] 表8

条件	时间(月)	介质	平均值(min:s)	% RSD
	最初	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		磷酸盐缓冲液 pH 6.8	33:55	< 0.1
25°C 和 60% RH	3	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		磷酸盐缓冲液 pH 6.8	28:57	6.9
	4.5	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		磷酸盐缓冲液 pH 6.8	26:39	7.5
40°C 和 75% RH	3	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		磷酸盐缓冲液 pH 6.8	31:48	8.8
	4.5	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		磷酸盐缓冲液 pH 6.8	25:24	7.8
6	4.5	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		磷酸盐缓冲液 pH 6.8	25:53	7.5
	6	0.1 M HCl pH 1.2	N/A	N/A
		磷酸盐缓冲液 pH 6.8	27:57	6.2

[0300] 所有稳定性崩解结果都符合预期, 肠溶包衣胶囊不溶于酸性介质中, 并且在pH 6.8处迅速溶解。该测定在两种储存条件处在6个月的稳定期内都是稳定的。