



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119136786 A

(43) 申请公布日 2024.12.13

(21) 申请号 202380037796.5

(22) 申请日 2023.03.27

(30) 优先权数据

22164471.9 2022.03.25 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.31

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/057792 2023.03.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/180576 EN 2023.09.28

(71) 申请人 法瓦里斯有限责任公司

地址 瑞士楚格

(72)发明人 C·吉布森

(74) 专利代理机构 南京苏创专利代理事务所

(普通合伙) 32273

专利代理师 王华

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书36页 附图3页

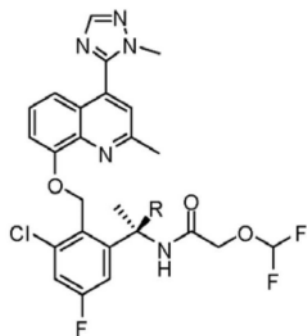
(54) 发明名称

包含缓激肽B2受体拮抗剂的固体缓释组合物

疗用途。

(57) 摘要

本发明涉及口服给药的药物骨架片,其包含具有式(1)的化学结构的缓激肽B2受体拮抗剂或其盐或溶剂合物,其中R是氘或氢;

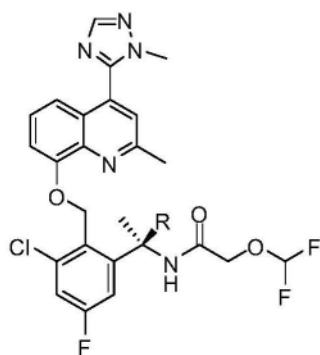


例如 (S) -N- (1-

式(1)

氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺。骨架片可靠地提供缓激肽B2受体拮抗剂的缓释,使它们特别适合预防性和/或慢性治疗。提供了骨架片的治

1. 一种药物骨架片,其包含具有式(1)的化学结构的缓激肽(BK) B2受体拮抗剂或其立体异构体、盐或溶剂合物:



式(1)

其中R是氘或氢;以及至少一种亲水性骨架形成聚合物。

2. 根据权利要求1所述的药物骨架片,其中BK B2受体拮抗剂是式(1)的化合物或其溶剂合物,其中R是氘。

3. 权利要求1或2所述的药物骨架片,其由可选地包衣单层片剂组成。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的药物骨架片,其中所述骨架片是缓释骨架片。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的药物骨架片,其中所述亲水性骨架形成聚合物选自:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、纤维素、共聚维酮、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、果胶、聚环氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸钾(或钙或钠)、聚维酮、黄蓍胶或黄原胶。

6. 根据权利要求5所述的药物骨架片,其中所述亲水性骨架形成聚合物选自羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素及其组合。

7. 根据权利要求6所述的药物骨架片,其中所述亲水性骨架形成聚合物包括或由羟丙基甲基纤维素2208型和羟丙基甲基纤维素2910型的组合组成。

8. 根据权利要求7所述的药物骨架片,其包含20重量%至40重量%的羟丙基甲基纤维素或不同品级的羟丙基甲基纤维素的组合。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的药物骨架片,进一步包含选自微晶纤维素和/或二水合磷酸氢钙的片剂填料。

10. 根据权利要求9所述的药物骨架片,其中微晶纤维素是硅化的。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的药物骨架片,其中BK B2受体拮抗剂以微粉化形式掺入。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的药物骨架片,其中BK B2受体拮抗剂以溶解形式掺入。

13. 根据权利要求12所述的药物骨架片,其中所述BK B2受体拮抗剂主要以无定形形式掺入。

14. 根据权利要求12或13所述的药物骨架片,其包含无定形BK B2受体拮抗剂在载体中的固体分散体,其中载体包含至少一种药学上可接受的载体聚合物,载体聚合物选自羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、共聚维酮及其组合。

15. 根据权利要求14所述的药物骨架片,其中所述固体分散体以平均粒径D50不超过

250 μ m的颗粒掺入。

16. 根据权利要求14或15所述的药物骨架片,其中相对于固体分散体总重量,固体分散体包含至少10重量%的BK B2受体拮抗剂。

17. 根据权利要求14至16中任一项所述的药物骨架片,其中相对于无可选的包衣的片剂的总重量,骨架片包含15重量%至40重量%的固体分散体。

18. 根据权利要求14至17中任一项所述的药物骨架片,其中固体分散体与亲水性骨架形成聚合物的重量比是2:1至1:2。

19. 根据权利要求14至18中任一项所述的药物骨架片,其包含:

- 15重量%至40重量%的固体分散体,
- 20重量%至40重量%的亲水性骨架形成聚合物,及
- 30重量%至50重量%的填料。

20. 根据权利要求19所述的药物骨架片,其包含:

- 20重量%至40重量%的固体分散体;
- 20重量%至40重量%的羟丙基甲基纤维素或不同品级的羟丙基甲基纤维素的组合;
- 30重量%至50重量%的微晶纤维素、二水合磷酸氢钙或其组合;
- 至多2重量%的助流剂,特别是胶体二氧化硅,及
- 至多2重量%的润滑剂,特别是硬脂酸镁。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的药物骨架片,其包含包衣,所述包衣包含水溶性成膜聚合物和增塑剂。

22. 根据权利要求21所述的药物骨架片,其中相对于无包衣片剂的重量,包衣的含量为2重量%至8重量%。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的药物骨架片,其中如按照USP章<711>采用装置II在pH6.8和桨转速100rpm的溶出测试测定的,所述骨架片在至少8小时内释放BK B2受体拮抗剂。

24. 根据权利要求23所述的药物骨架片,其中所述骨架片在12至24小时内释放BK B2受体拮抗剂。

25. 一种制备前述权利要求中任一项所述的骨架片的方法,包括以下步骤:

(a) 提供粉末或颗粒形式的固体分散体,所述固体分散体包含BK B2受体拮抗剂和载体,载体包含至少一种药学上可接受的载体聚合物,其中BK B2受体拮抗剂是无定形的并分散在载体中;

(b) 将固体分散体与亲水性骨架形成聚合物、填料和可选地其他赋形剂混合,形成可压制的粉末或颗粒混合物,以及

(c) 压制粉末或颗粒混合物得到骨架片。

26. 根据权利要求25所述的方法,其进一步的特征在于,压制粉末或颗粒混合物得到骨架片的步骤(c)在没有任何预先团聚步骤的情况下进行。

27. 根据权利要求1至24中任一项所述的药物骨架片用于治疗患有对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的受试者的用途。

28. 根据权利要求27所述的药物骨架片的用途,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症选自包括以下的组:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、

胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。

29. 根据权利要求27或28所述的药物骨架片的用途,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症是血管性水肿,例如遗传性血管性水肿。

30. 根据权利要求27至29中任一项所述的药物骨架片,其中治疗是至少一个月内的慢性治疗。

31. 一种治疗或预防受试者中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的方法,包括使患有对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的受试者口服有效剂量的权利要求1至24中任一项所述的药物骨架片,从而预防或治疗所述受试者的所述病症或疾病。

32. 根据权利要求31所述的方法,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症选自包括以下的组:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学障碍;癌症;遗传性疾病;和水肿。

33. 根据权利要求31或32所述的方法,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症是血管性水肿,例如遗传性血管性水肿。

34. 根据权利要求31至33中任一项所述的方法,包括长期根据常规给药方案重复施用药物骨架片用于慢性治疗。

35. 权利要求1至24中任一项所述的药物骨架片在制备用于治疗或预防对BK B2受体调节有反应的疾病或病症的药物中的用途。

36. 根据权利要求35所述的用途,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症选自包括以下的组:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。

37. 根据权利要求35或36所述的用途,其中对BK B2受体调节有反应的疾病或病症是血管性水肿,例如遗传性血管性水肿。

38. 根据权利要求35至37中任一项所述的用途,其中所述药物用于慢性治疗。

包含缓激肽B2受体拮抗剂的固体缓释组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及包含具有式(1)的化学结构的缓激肽(BK) B2受体拮抗剂的药物组合物、制备所述组合物的方法以及它们作为药物治疗可从缓激肽B2受体拮抗剂受益的受试者的用途。

背景技术

[0002] 缓激肽(BK)是一种肽类激素,其通过激活内皮细胞参与炎症过程,导致血管舒张、血管通透性增加、产生一氧化氮和调动花生四烯酸。BK还刺激感觉神经末梢,引起灼烧性感觉迟钝。因此,炎症(例如,发红、发热、肿胀和疼痛)的经典参数都可能是BK形成的结果。BK是激肽释放酶-激肽系统的一种短寿命的成分。正常生理条件下循环BK的浓度保持在低水平,病理情况下可能通过称为激肽原的循环糖蛋白前体的酶促降解而迅速增加。两种最有效的激肽-原代谢酶是胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶血浆激肽释放酶和组织激肽释放酶。这些酶的前体通常存在于所有组织中,并由生理或病理生理过程激活。BK B2受体在大多数细胞和组织类型中组成性表达,并在血浆或组织中产生时介导BK的大多数已知作用。大量体内研究表明,阻断BK B2受体的试剂为哮喘、过敏性鼻炎、胰腺炎、骨关节炎、创伤性脑损伤、阿尔茨海默病和血管性水肿等病理病症提供治疗益处。

[0003] 现有技术中已经描述了BK B2受体的许多肽类和非肽类拮抗剂。具有作为BK B2受体拮抗剂活性的喹啉衍生物例如在WO 2014/159637、WO 2010/031589、WO 2008/116620、WO 2006/40004、WO 03/103671、WO 03/87090、WO 00/23439、WO 00/50418、WO 99/64039、WO 97/41104、WO 97/28153、WO 97/07115、WO 96/13485、EP 0795547、EP 0796848、EP 0867432和EP 1213289中公开。然而,如WO 2014/159637中所公开的,这些化合物的许多缺点,包括代谢稳定性低、生物利用度低、形成谷胱甘肽加合物和生物活化(毒性)阻碍了其作为药物的用途。

[0004] 最近,提出了式(1)的化合物作为一种新型的、生物活性的且耐受性良好的BK B2受体拮抗剂(参见例如WO 2019/101906)。虽然这些化合物表现出颇有吸引力的药理学性质,但它们也表现出相当挑战性的物理或物化性质,包括在生理介质中非常差的水溶性。

[0005] 式(1)的化合物也从A.Lesage et al.,Frontiers in Pharmacology,vol.11,19June 2020,doi:10.3389/fphar.2020.00916中已知。该文献描述了化合物的体外药理学特性,但没有公开包含该化合物的任何特定剂型或制剂。

[0006] 已经提出了各种剂型设计和配制技术用于在口服给药后提供药物物质的缓释,例如具有缓释包衣的片剂或胶囊、包含具有缓释包衣的颗粒的片剂或胶囊或骨架片。缓释包衣可以基于例如能够在颗粒、片剂或胶囊上形成药物渗透膜的不溶于水的聚合物,例如乙基纤维素或某些甲基丙烯酸酯共聚物。缓释制剂中的骨架形成材料包括疏水性赋形剂,例如脂质、蜡或疏水性聚合物;以及亲水性凝胶形成聚合物。

[0007] L.-A.Tziveleka et al.,Carbohydrate Polymers,vol.218,29April 2019,pages 355-370,doi:10.1016/J.CARBPOL.2019.04.074描述了石莼聚糖(一种在绿藻中发

现的硫酸多糖)在水凝胶中用于骨架片等药品应用的用途。

[0008] 为物理和药代动力学特性不友好、如溶解度差的候选新药开发合适的缓释制剂仍然具有挑战性,而且目前许多此类开发计划仍然失败。

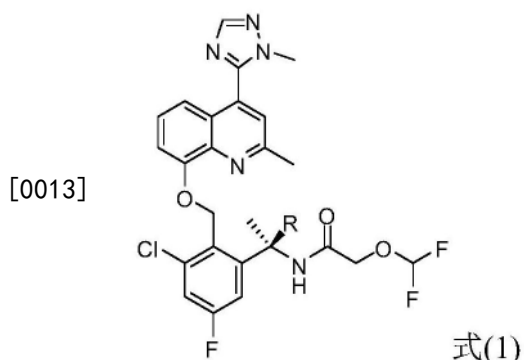
[0009] 因此,需要克服式(1)的化合物的挑战性所致困难的制剂设计和药物组合物,从而能够有效地口服递送,并在人类受试者中实现显著的全身暴露和生物利用度。还需要包含式(1)的化合物的制剂或药物组合物,从而实现可靠的口服吸收度。还需要提供性能稳定并且可通过建立的药物制备技术制备的包含式(1)的化合物的制剂或药物组合物。

[0010] 式(1)的化合物具有非常低的水溶性。这使得开发导致足够的和可靠的吸收率、生物利用度和有效血浆水平的口服制剂极具挑战性。式(1)的BK B2受体拮抗剂的药效学特性使这些化合物对急性和慢性治疗都极具吸引力,因此需要克服包括水溶性差在内的挑战,并为这些药物开发在急性和慢性治疗中都可行的制剂。

[0011] 本发明的目的是满足这些需求中的任何一个或多个需求。另一个目的是克服现有技术中在缓激肽B2受体拮抗剂、例如具有式(1)的化学结构的化合物口服递送方面的缺陷、差距和局限性。根据以下说明、示例和专利权利要求,其它目的将显而易见。

发明内容

[0012] 一方面,本发明涉及口服给药的药物缓释骨架片,其包含具有式(1)的化学结构的缓激肽B2受体拮抗剂或其盐或溶剂合物:



[0014] 其中R是氘或氢;骨架片的进一步特征在于,它包含至少一种亲水性骨架形成聚合物。如下文进一步详细所述,骨架片优选配制为提供所含BK B2受体拮抗剂的缓释。亲水性骨架形成聚合物的作用是包埋活性成分并实现其持续释放。例如,当骨架形成聚合物压制成片剂并与水或水性介质接触时,其可能能够膨胀或胶凝,随后随时间缓慢侵蚀,从而导致BK B2受体拮抗剂的缓释。亲水性骨架形成聚合物可以例如选自羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)及其组合。骨架片可以包含其他赋形剂,例如一种或多种片剂填料、粘合剂、助流剂和/或润滑剂。可选地,骨架片可以包衣,如下文进一步所述。

[0015] 在一些优选的实施方案中,式(1)的BK B2受体拮抗剂,其在生理介质中的溶解性非常差,以特别适于在与水或水性介质接触时促进药物物质溶出的物理形式、例如以微粉化或已经溶解的形式掺入。在一些进一步优选的实施方案中,骨架片包含以无定形式在载体中的BK B2受体拮抗剂的固体分散体,其中载体包含至少一种药学上可接受的载体聚合物。载体聚合物可以例如选自HPMC、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、共聚维酮及其组合以及其他可选的赋形剂。固体分散体可以通过热熔挤出制备,并以研磨挤出物的

形式掺入到骨架片中。

[0016] 根据另一个实施方案,骨架片是在12至24小时内释放BK B2受体拮抗剂的缓释剂,如下面更详细描述体外溶出方法所测定的。

[0017] 另一方面,本发明涉及骨架片的某些治疗用途。通常,它可用于治疗对缓激肽B2受体调节有反应的任何疾病或病症。例如,它们有利于治疗血管性水肿(AE),包括遗传性血管性水肿(HAE)、获得性血管性水肿(AAE)、非组胺能特发性血管性水肿、过敏性血管性水肿、药物诱导的血管性水肿以及不明原因的血管性水肿,特别是用于AE、尤其是遗传性血管性水肿的慢性治疗。HAE可以是任何类型,包括I型HAE、II型HAE或III型HAE,优选I型HAE或II型HAE。

附图说明

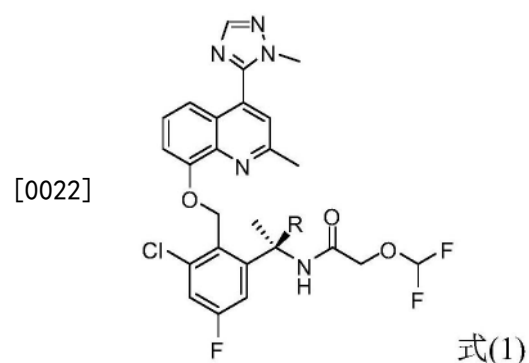
[0018] 图1示出了与同一药物的常释胶囊制剂相比,在禁食条件下,健康志愿者中两种不同缓释骨架片(制剂5.1和5.2,此处称为XR1和XR2)的平均血浆浓度-时间曲线,这两种骨架片包含式(1)的化合物、特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺的固体分散体制剂(此处称为PHA-022121)。

[0019] 图2示出了在进食和禁食条件下,健康志愿者中包含式(1)的化合物的固体分散体制剂的缓释骨架片(制剂5.1)的平均血浆浓度-时间曲线。

[0020] 图3示出了在进食和禁食条件下,健康志愿者中包含式(1)的化合物的固体分散体制剂的缓释骨架片(制剂5.2)的平均血浆浓度-时间曲线。

具体实施方式

[0021] 一方面,本发明提供了一种药物骨架片,其包含具有式(1)的化学结构的缓激肽(BK)B2受体拮抗剂或其立体异构体、盐或溶剂合物:



[0023] 其中R是氘或氢;以及至少一种亲水性骨架形成聚合物。

[0024] 发明人发现,尽管式(1)的化合物不利的物化性质,其例如在水性介质中溶解性非常差,但将所述BK B2受体拮抗剂配制为骨架片对于提供可靠且完全的药物释放特别有用。此外,发现骨架片与这些药物物质高度兼容,并能够以各种形式(如无定形形式)掺入药物物质,不仅在化学稳定性方面而且在正常条件下长期储存的稳定的生物制药性能方面都导致令人惊讶的稳定和稳健的产品。另一个意想不到的优点是,掺入式(1)的BK B2受体拮抗剂的骨架片可以设计为在长时间内、例如12小时或更长时间内、甚至约18至24小时内提供

所述活性成分的缓释,如将在下面更详细描述。此外,骨架片易于使用常用的制药设备制造,因此成本适中。

[0025] 如在药学背景下通常理解的,药物骨架片是包含活性药物成分或其安慰剂的骨架片,配制和加工成作为药品是可以接受的。因此,在本发明中,表述“骨架片”和“药物骨架片”可互换使用。

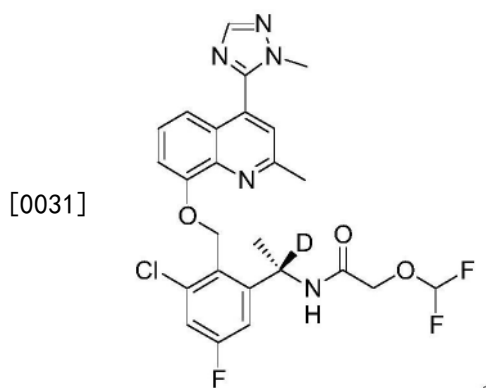
[0026] 如药学领域通常理解的,骨架片描述了一种以压制片剂形式口服给药的组合物,压制片剂含有均匀分散在一种或多种合适的赋形剂中的活性成分,在压制后赋形剂可以形成能够控制活性成分释放的骨架。骨架片的骨架可以是可胶凝的。在本发明中,表述“骨架”用于以其原始干形式制造和提供的片剂,也可称为多孔骨架,以及用于骨架片与水接触导致的胶凝骨架。

[0027] 骨架片通常设计为提供所掺入的活性成分的缓释。在这种情况下,所述片剂也可分别称为缓释片剂或缓释骨架片。本文所用的缓释理解为口服给药后或在适当的体外模型中活性成分的延长释放,特别是其特征是在明显长于30分钟的时间内、特别是在几个小时内逐渐释放。在这种情况下,缓释、缓慢释放、延长释放和持续释放以可互换的表达使用。缓释也是一种改良的释放剂型,也常称为控释制剂。在一个通常优选的实施方案中,本文公开的骨架片是缓释骨架片。

[0028] 在另一个实施方案中,骨架片也设计为单一单位剂型,指的是制剂的单一单位包含单剂量的活性成分。这与其中包含多个在药物释放前与水分接触后分散的缓释子单位(例如颗粒)的多单位设计、例如缓释胶囊或片剂形成对比。

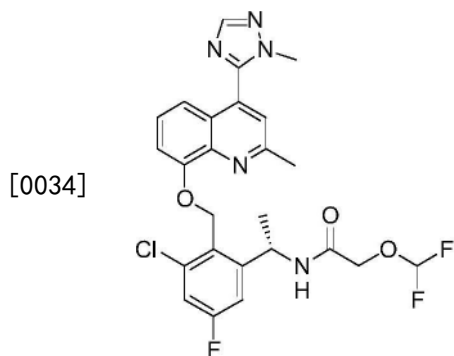
[0029] 在口服给药的药品的情况下,活性成分的释放,也称为药物释放,是指活性成分以溶解形式释放,即溶解在水性溶出介质中,例如胃液、肠液或其替代品中,例如稀盐酸、缓冲液、模拟胃液、模拟肠液等。因此,出于实际目的,口服药物组合物的释放特性也可以描述为溶出特性,反之亦然。

[0030] 关于本发明中的活性成分,即式(1)化合物,R选自氢和氘。在一个优选的实施方案或一组实施方案中,R是氘,如下式所示:



[0032] 还可称为(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺(CAS2340111-58-0)或替代地称为N-[(1S)-1-[3-氯-5-氟-2-[[[2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-8-喹啉基]氧基]甲基]苯基]乙基-1-d]-2-(二氟乙氧基)-乙酰胺的这种化合物是本发明式(1)的化合物特别优选的示例。应该理解的是,无论是否具体提及,该优选也与以下描述中公开的所有其他可选特征或优选组合应用。

[0033] 替代地,在式(1)中,R可以是氢,如下所述:



[0035] 该化合物也可以称为(S)-N-(1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺。

[0036] 在优选的实施方案中,BK B2受体拮抗剂是式(1)的化合物、其盐或溶剂合物,优选式(1)的化合物或其溶剂合物。也就是说,式(1)的化合物可以以基本上非电离的形式存在,或者以电离的形式、即以盐的形式存在。此外,它可以可选地是溶剂合物的形式。例如,化合物可以是水合物,例如(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺一水合物。在一个通常优选的实施方案中,式(1)的化合物是非电离的(即不是盐形式),并且其中R是氘。

[0037] 一般来说,骨架片可以根据各种类型的骨架形成赋形剂如亲水性、惰性、脂质、可生物降解和树脂基质配制。然而,如上所述,根据本发明的一个方面,除式(1)的BK B2受体拮抗剂外,骨架片的关键成分是亲水性骨架形成赋形剂,更确切地亲水性骨架形成聚合物。

[0038] 这种骨架片不同于例如主要通过持续释放膜或包衣实现缓释功能的片剂。缓释骨架片也可以包含包衣,但如果采用,这种包衣通常对药物释放特性几乎没有影响。例如,所谓的非功能性包衣可以应用于骨架片,这种包衣主要用于改善片剂的外观、方便其处理和吞咽、掩盖味道或降低脆碎度。

[0039] 在一些优选的实施方案中,本文提供的骨架片是可选地包衣单层片剂。单层片剂由单层压制片剂层组成,与双层或多层片剂不同。单层片剂的制造通常比两层或多层片剂更具成本效益。单层片剂也可能比具有一个或多个有时用于定制药物释放特性的附加层的片剂更小,因此更容易吞咽。发明人发现,式(1)的化合物可以非常有效地配制成单层缓释骨架片,即使在相对长的时间、如12至24小时内也表现出延长的药物释放。可选的包衣优选为薄膜包衣。例如,包衣可以是基于水溶性成膜聚合物的水溶性、非pH依赖性薄膜包衣。

[0040] 缓释骨架片的配制技术是本领域技术人员通常熟知的。根据药物释放的主要机制,“可侵蚀”骨架片可以与“不溶性”骨架片区分,后者主要通过从膨胀但完整的骨架中扩散出而释放其活性成分。在实践中,认为通常同时存在释放机制的组合,一些药物释放通过扩散发生,而药物的其他部分因片剂侵蚀而释放。本文所用的侵蚀包括骨架材料的任何逐渐损失,无论这种损失发生的机制如何。

[0041] 亲水性骨架形成聚合物的主要功能之一是形成能够包埋活性成分并实现其持续释放的骨架。通常,当压制成片剂并与水或水性介质接触时,这种亲水性骨架形成聚合物能够膨胀或胶凝,随后随时间、即在至少几小时内缓慢侵蚀。

[0042] 各种亲水性聚合物可用于产生能够延长的药物释放的压制多孔骨架。根据一个实

施方案,例如,以下聚合物赋形剂中的一种或多种可用作亲水性骨架形成聚合物:羟丙基纤维素(HPC或羟丙纤维素)、羟丙基甲基纤维素(HPMC或羟丙甲纤维素)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS或醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯)、海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、纤维素、共聚维酮、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基淀粉、甲基纤维素、果胶、聚环氧乙烷、聚甲基丙烯酸酯、海藻酸钾(或钙或钠)、聚维酮、黄蓍胶或黄原胶。

[0043] 在一个优选的实施方案中,亲水性骨架形成聚合物选自羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)及其组合。在一个优选的实施方案中,骨架片中的亲水性骨架形成聚合物是或包含羟丙基纤维素。在一个相关的实施方案中,骨架片包含两种或多种亲水性骨架形成聚合物的组合,优选包括羟丙基甲基纤维素。

[0044] 发明人发现,这些聚合物和聚合物组合是特别适合用于掺入式(1)的BK B2受体拮抗剂的骨架形成赋形剂。

[0045] 也可以使用不同品级的HPC和/或HPMC的组合,特别是各种品级的HPMC的组合。例如,羟丙氧基含量相对低的HPMC(例如大多数药典分类的2208型HPMC;目前例如以“K”型MethocelTM品级提供)可以与羟丙氧基含量中等且甲氧基含量相对高的HPMC品级(例如2910型HPMC;目前例如以“E”型MethocelTM品级提供)组合;或粘度相对低的HPMC(如MethocelTM商业供应商分类的E4M)和粘度相对高的HPMC(如MethocelTMK100M)组合。在此情况下,HPMC或HPC的粘度理解为在20℃下测量的聚合物的2%(w/v)水溶液的典型粘度。较高的粘度值在某种程度上(但不完全是)与相应聚合物品级的较高分子量有关。

[0046] 在本文提供的骨架片的一些实施方案中,亲水性骨架形成聚合物包括或甚至由羟丙基甲基纤维素2208型和羟丙基甲基纤维素2910型的组合组成。在一些相关实施方案中,高粘度品级的羟丙基甲基纤维素2910型与羟丙基甲基纤维素2208型组合使用。

[0047] 在这种情况下,应该指出的是,存在一些表观粘度非常低的高溶解性HPMC品级,其可能无法完全符合骨架形成聚合物的要求。本文所用的骨架形成HPMC聚合物优选为表观粘度至少约100cP的HPMC品级,如根据欧洲药典在20℃下使用2%的水溶液测定的。

[0048] 亲水性骨架形成聚合物通常以适合包含在药物片剂中的粉末或颗粒形式提供。根据本发明的一个方面,相对于骨架片的重量,骨架片中亲水性骨架形成聚合物的含量,或者如果使用亲水性骨架形成聚合物的组合,则提供的骨架片中亲水性骨架形成聚合物的总含量,可以选择为例如约10重量%至约80重量%。在一些优选的实施方案中,含量选择为约15重量%至约60重量%或约15重量%至约50重量%。

[0049] 在进一步优选的实施方案中,亲水性骨架形成聚合物是HPMC或两种或多种不同品级的HPMC的组合,相对于骨架片的重量,骨架片中HPMC的总含量为约15重量%至约50重量%、特别是约20重量%至约40重量%,例如约20重量%、25重量%、30重量%、35重量%或40重量%。发明人发现,即使活性成分以如下面进一步详细描述的特殊形式(如溶解形式,例如固体分散体形式)掺入,这些范围也能在载药量和实现即使在约12至24小时的长时间内提供药物释放的缓释特性的骨架功能之间提供极好的平衡。

[0050] 在进一步的实施方案中,骨架片还包含一种或多种赋形剂,以通过改善压制过程中颗粒的粘合行为来增强压制片剂的机械稳定性。与骨架形成聚合物相比,这些赋形剂对骨架片的控释性能影响很小或没有影响。虽然这些可选的赋形剂中的一些可能与一些优选

的骨架形成聚合物在化学上相关,但本领域技术人员将理解骨架片中存在的赋形剂的主要功能和作用,并知道特定赋形剂是否对控制骨架片中包含的活性成分的释放发挥重要作用。例如,一些低分子量或粘度的高水溶性HPMC品级,如BonuCel[®] D 5H (20℃下2%水溶液的表观粘度仅为约4-6cP),在相对于无包衣骨架的重量至少以低含量、例如5重量%使用时,认为作为粘合剂而不是有助于骨架实现的控释的骨架形成剂;它们主要增加片剂的物理稳定性。同样,可以使用少量的其他赋形剂,例如聚乙二醇(也称为聚氧乙烯,如聚乙二醇6000)或HPMCAS,而不会干扰亲水性骨架形成赋形剂实现的延长的药物释放特性。

[0051] 如果存在,这种骨架改性赋形剂或骨架改性赋形剂的组合优选以相对低的含量使用,例如相对于骨架片(无包衣)的总重量不超过约20重量%或不超过约10重量%,例如约2-8重量%或约5重量%。

[0052] 根据另一个优选的实施方案,骨架片进一步包含片剂填料。片剂填料可理解为考虑到片剂压制增强粉末或颗粒混合物通用加工性的药物赋形剂。片剂填料的功能可能包括稀释剂或填充剂、压制助剂和干粘合剂(通常简称为粘合剂)的功能。片剂填料也称为片剂填料-粘合剂。这种赋形剂可以是化合物或化合物的组合。用于骨架片的可能合适的片剂填料包括但不限于微晶纤维素(MCC)、淀粉(如玉米淀粉、土豆淀粉或预糊化淀粉)、甘露醇、乳糖、山梨醇、纤维素、硫酸钙、磷酸钙(如无水磷酸氢钙或二水合磷酸氢钙)、赤藓醇和碳酸钙。

[0053] 在一个优选的实施方案中,片剂填料包括微晶纤维素和/或磷酸钙,如二水合磷酸氢钙。在一个相关的实施方案中,片剂填料包括微晶纤维素和二水合磷酸氢钙的组合或甚至由它们组成。例如,两种赋形剂可以以约1:1的重量比组合。认为这种组合在骨架片中可能特别有用,因为MCC不溶于水性环境,但与水接触后膨胀;磷酸钙是惰性的且不溶的;两者的组合也有助于在长时间内保持骨架结构。

[0054] 还发现微晶纤维素单独或与例如二水合磷酸氢钙组合作为片剂填料(有时也称为填料-粘合剂)与一些优选的亲水性骨架形成剂(如HPMC)特别兼容,因为微晶纤维素不会干扰骨架形成剂的药物控释功能,即使基于骨架片总重量后者仅以相对少的量(如约20重量%至40重量%)包含在骨架片中。因此,根据另一个实施方案,骨架片可以包含约20重量%至40重量%的HPMC以及微晶纤维素和二水合磷酸氢钙的组合。

[0055] 微晶纤维素或其一部分也可以硅化微晶纤维素的形式掺入。如果将还起助流剂作用的硅化微晶纤维素用作片剂填料,它可以同时替代其他常用的助流剂,例如胶态氧化硅,也称为胶体二氧化硅。此外,与非硅化微晶纤维素相比,硅化微晶纤维素可以赋予优异的粘合性能。如果硅化微晶纤维素掺入到骨架片中,则基于骨架片总重量,其在骨架片中的含量可以是例如约15重量%至约25重量%,例如基于骨架片总重量约20重量%至22重量%。基于骨架片总重量,骨架片中片剂填料的含量例如可以为约20重量%至约80重量%。在一个优选的实施方案中,片剂填料的含量是约25重量%至约65重量%,或约30重量%至约50重量%。这些范围也适用于使用超过一种填料的骨架片中片剂填料的总含量。

[0056] 关于微晶纤维素和二水合磷酸氢钙的组合,微晶纤维素和二水合磷酸氢钙的重量比可以例如是约1:9至9:1或约2:8至约8:2。同样优选的是重量比约4:6至6:4,例如约5:5。例如,相对于骨架片总重量,骨架片可以包含约20重量%至40重量%的HPMC和约30重量%至50重量%的微晶纤维素和二水合磷酸氢钙的组合,其中微晶纤维素和二水合磷酸氢钙的

重量比是4:6至6:4。

[0057] 根据进一步的优选实施方案,骨架片进一步包含助流剂和/或润滑剂。同样优选的是骨架片包含亲水性骨架形成聚合物、片剂填料、助流剂和润滑剂的相关实施方案。

[0058] 助流剂是一种通过减少颗粒间摩擦和内聚力来改善粉末或颗粒流动性能的赋形剂。可能合适的助流剂包括但不限于二氧化硅特别是胶体二氧化硅、无水胶体二氧化硅、胶溶二氧化硅、滑石、三硅酸镁或粉状纤维素。在一个实施方案中,助流剂是胶体二氧化硅。例如,相对于骨架片总重量,助流剂在骨架片中的含量可以是约0.1重量%至约5重量%,特别是约0.1重量%至约3重量%。如果骨架片中存在两种或多种助流剂,则这些含量是指助流剂的总含量。根据另一个优选的实施方案,骨架片包含约0.2重量%至2重量%的胶体二氧化硅。

[0059] 在药物片剂压制的情况下,润滑剂可以理解作为一种赋形剂,它减少一方面粉末、颗粒或片剂表面与另一方面压片机模具壁和片剂冲头之间的摩擦。因此,润滑剂可以减少片剂模具和冲头的磨损。可能合适的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、聚氧乙烯二醇、硬脂酸铝、硬脂酸钙、山嵛酸钙、蓖麻籽油、滑石、苯甲酸钠、单脂肪酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、二山嵛酸甘油酯、棕榈酸-硬脂酸甘油酯、氢化棉籽油、十二烷基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、富马酸和硬脂酸。例如,相对于骨架片总重量,润滑剂在骨架片中的含量可以是约0.1重量%至约5重量%,特别是约0.1重量%至约4重量%。如果骨架片中存在两种或多种润滑剂,则这些含量是指润滑剂的总含量。在另一个优选的实施方案中,骨架片包含约0.2重量%至2重量%的润滑剂,特别是硬脂酸镁。

[0060] 骨架片可以包含一种或多种其他赋形剂,也称为非活性成分,例如选自润湿剂(如表面活性剂)、粘合剂、造粒剂、防结块剂、香料、甜味剂、染料、稳定剂、蜡、抗氧化剂、防腐剂和pH调节剂的一种或多种赋形剂。

[0061] 如上所述,活性成分,即式(1)的BK B2受体拮抗剂,可以掺入到骨架片中,例如以粉末的形式提供并与通常也以粉末或颗粒形式提供的非活性成分混合,从而形成可以压制成片剂的粉末或颗粒混合物。替代地,活性成分可以以特别适于在与水或水性介质接触时促进药物溶出的物理形式、例如以微粉化或溶解形式掺入。这种配制技术有时提出用于难溶性活性成分的口服常释组合物,但如发明人所发现的,它们对式(1)的化合物的缓释骨架片也令人惊讶的有利,骨架片的设计通常实现活性成分的缓释,而微粉化或溶解形式确保活性成分可靠且完全地释放,pH、食物和胃动力等因素的影响很小或相对适中。

[0062] 因此,在一个优选的实施方案中,将式(1)的BK B2受体拮抗剂以微粉化形式掺入骨架片中。微粉化通常是指将平均粒径减小到微米范围,即使没有精确的、普遍接受的该范围的上下限。在本发明中,微粉化形式应理解为平均粒径(D50)约0.1 μm 至约50 μm 的粉末形式。在一些进一步的优选实施方案中,BK B2受体拮抗剂以粉末形式掺入骨架片中,粉末的平均粒径(D50)为约0.2 μm 至约40 μm 、约0.5 μm 至约10 μm 。特别优选的是通过激光衍射测量的D50值约1 μm 至约10 μm 。

[0063] 在另一个优选的实施方案中,粒径分布窄,只有小部分颗粒明显小于或大于D50值。在一个实施方案中,微粉化BK B2受体拮抗剂的D90值与D10值的比值不高于约15或不高于约10。D90值与D10值的这种小比值似乎有利于活性剂在骨架片中的良好分布,并有助于实现上述希望的药物释放特性。在进一步的实施方案中,D50为约3 μm 至约7 μm ,D90为约6 μm

至约14 μm , D10为约0.5 μm 至约2 μm 。如本领域技术人员所熟知的, D10和D90值是指相应的百分位数, 并指的是全部颗粒的10%或90%低于此粒径。如果通过激光衍射测量, 则百分数通常是体积加权百分数。

[0064] 式(1)的BK B2受体拮抗剂的微粉化形式可以通过通常已知的微粉化技术制备。例如, 可以采用制备微粉化活性成分的各种研磨方法, 并且可以应用于式(1)的化合物。可选地, 将BK B2受体拮抗剂与亲水剂和可选地一种或多种其他赋形剂共研磨。研磨或共研磨可以在常规研磨设备中进行, 例如球磨机、交叉搅拌研磨机、空气喷射研磨机、针磨机、分级磨机、盘磨机、研钵研磨机、转子磨机。使BK B2受体拮抗剂微粉化的优选研磨机包括行星式磨机和空气喷射研磨机。

[0065] 在一个优选的实施方案中, 采用式(1)的BK B2受体拮抗剂的结晶形式制备微粉化的活性成分。特别地, 可以将(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺的结晶一水合物掺入骨架片中。

[0066] 为避免疑义, 在压制片剂中掺入具有特定粒径分布的微粉化活性成分可能会或可能不会允许回收粒径分布与掺入时一样的活性成分。片剂压制过程可能会改变粒径, 也可能使粒径测量困难。在本发明中, 掺入具有特定粒径特性的材料的骨架片应解释为包括从提供这种材料、与其它成分混合并压制成骨架片的过程中获得的骨架片, 不管在骨架片中是否仍能观察到指定的特定粒径特性。

[0067] 在一些替代但也优选的实施方案中, BK B2受体拮抗剂以溶解形式掺入到骨架片中。例如, 活性成分可以以包含BK B2受体拮抗剂和一种或多种赋形剂的配制和预制颗粒形式提供和掺入。

[0068] 本文所用的溶解形式应理解为, 由于活性成分本身的特定物理形式、一种或多种增溶赋形剂的存在或这两者的原因, 活性成分以显著增加的溶出率从其释放到水性介质中的形式。可用于口服使用的药物组合物的溶解技术通常为本领域技术人员所熟知, 尽管它们通常用于常释制剂而不是缓释制剂, 因为后者基本上要求缓慢的药物释放, 而不是主要要求加速药物溶出。可用于实施本发明这些实施方案的溶解技术和溶解形式的示例包括但不限于例如环糊精包合物, 使用酸例如酒石酸、柠檬酸或富马酸使碱性活性成分保持电离和更可溶的形式, 使用碱例如葡甲胺使酸性活性成分保持电离形式, 基于两亲性脂质的纳米粒或微米粒、药物与胶束形成表面活性剂混合物的结合, 自乳化或自微乳化系统以及固体分散体。

[0069] 在其中一些系统中, 药物物质以无定形而不是以结晶形式存在。虽然由于加工性和稳定性的挑战, 不直接使用无定形活性成分, 但无定形形式比粒径相似的同一种化合物的结晶形式溶出快得多。发明人发现, BK B2受体拮抗剂的无定形形式确实可以有利地用于骨架片。因此, 另一个优选实施方案提供了包含主要无定形形式、优选无定形形式的BK B2受体拮抗剂的骨架片。无定形形式是指任何非结晶形式、例如化合物分子地分散在其中的形式或其中化合物在载体中形成非晶畴。为避免疑义, 无定形形式的存在并不排除任何结晶度的存在。例如, 颗粒可以包括部分无定形形式以及部分结晶形式的活性成分。在一些优选的实施方案中, 骨架片仅包含无定形形式的BK B2受体拮抗剂。

[0070] 根据一些进一步的优选实施方案, 骨架片包含载体中无定形BK B2受体拮抗剂的

固体分散体,其中载体包含至少一种药学上可接受的载体聚合物。发明人发现,式(1)的BK B2受体拮抗剂的固体分散体不仅有效地提供这种药理学活性成分快速完全释放到生理介质中,这通常用于设计包含所述固体分散体的常释组合物,而且它们还能够显著改善式(1)的化合物从缓释制剂的释放,这是完全出乎意料的。特别地,固体分散体可以实现活性成分基本完全的释放,并减少由外部因素(例如活性化合物从缓释组合物释放到其中的液体介质的pH和组成,例如液体介质是水、胃液、肠液或其替代品,例如模拟胃液、禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF))引起的释放速率的变化。相比之下,已经发现,当应用于式(1)的化合物时,传统的缓释制剂技术导致药物释放不可靠、释放特性不令人满意和吸收速率不可预测。

[0071] 在此情况下,固体分散体可理解为包含均匀分散在优选无定形聚合物骨架中的化合物、如药物物质的固体材料。通常,分散的化合物也是无定形态,即非晶态。例如,分散的化合物可以是分子分散的,也可以以非晶畴的形式分散。

[0072] 在通常优选的实施方案中,BK B2受体拮抗剂的无定形形式在固体分散体中在数量上占主导地位。换句话说,即使固体分散体中存在一定量的结晶BK B2受体拮抗剂,无定形形式的量也比结晶形式的量大,甚至大得多。在另一个通常优选的实施方案中,固体分散体中包含的BK B2受体拮抗剂的至少约90%、或甚至至少95%或至少99%是无定形的。还优选地,所有或基本上所有BK B2受体拮抗剂为无定形形式。在这种情况下,百分数的基础是固体分散体中BK B2受体拮抗剂的总摩尔量。

[0073] 在另一个实施方案中,固体分散体中式(1)的化合物的状态基本上或甚至完全是非电离的。此外,固体分散体中存在的式(1)的化合物通常不是溶剂合物。然而,为避免疑义,当该化合物与载体聚合物和任何其他可选的成分组合形成本文公开的固体分散体时,该化合物可以是溶剂合物的形式。例如,化合物的水合物、例如一水合物,可选地呈晶体形式,可用于制备组合物。然而,认为一旦掺入到固体分散体中,它就不再是结晶的材料或水合物。此外,在另一个优选实施方案中,式(1)的化合物是固体分散体中包含的唯一药物物质。这是本发明中普遍适用的优选。

[0074] 如上所述,固体分散体包含载体,载体包含BK B2受体拮抗剂分散在其中的至少一种药学上可接受的载体聚合物。在这种情况下,载体通常是指活性成分分散在其中的赋形剂或赋形剂组合。载体可以由聚合物或聚合物组合组成。在其他情况下,载体可以包含一种或多种其他赋形剂,例如一种或多种稳定剂、增塑剂、非聚合物表面活性剂等。

[0075] 载体聚合物可选自适合口服给药并且能够以固体分散体形式掺入BK B2受体拮抗剂的聚合物。在这种情况下,活性成分包埋或分散在其中而形成固体分散体的聚合物有时在本文中称为载体聚合物,这表示其在固体分散体中的载体功能而不是其化学性质。为避免疑义,可能适合用作骨架片中亲水性骨架形成聚合物的聚合物、例如HPMC也可能是用作固体分散体的载体聚合物的有用候选者。

[0076] 载体聚合物可以例如选自由亲水性中性聚合物和可阴离子化的聚合物组成的组。在这种情况下,亲水性是指聚合物在pH在胃肠pH值范围内(即pH 1至pH 8之间)的水性介质中表现出至少某种中等的溶解性或溶胀性。中性是指聚合物的水溶液具有近似中性的效果,至少在没有其他溶质的情况下。优选地,中性聚合物也是非离子聚合物。可阴离子化是指聚合物包含在酸性pH除外的水性介质中溶解时容易去质子化的部分。可阴离子化的药学

上可接受的亲水性聚合物有时也用作抗胃酸或肠溶聚合物。此外,聚合物可选地是非交联聚合物。

[0077] 根据另一个优选的实施方案,BK B2受体拮抗剂无定形且均匀分散在其中的药学上可接受的聚合物是热塑性聚合物,即高温下柔软或可模塑而一旦冷却至例如室温再次变为固体的聚合物。热塑性聚合物也可以理解为加热时经历玻璃化转变温度(T_g)同时保持化学稳定性的聚合物。在一个实施方案中,聚合物是水溶性的(可选地pH依赖的)、中性的(例如非离子的或甚至不可电离的)或可阴离子化的及热塑性的。

[0078] 可选择的具体的载体聚合物包括羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚维酮(PVP)、共聚维酮(PVP/PA)、聚乙二醇(PEG)和聚环氧乙烷(PEO)。这些聚合物中的每一种都可以单独用于形成包含BK B2受体拮抗剂的固体分散体;替代地,可以使用这些聚合物中的两种或多种的任何组合,例如HPC与HPMC的组合、HPMC与HPMCAS的组合、PVP与PVP/PA的组合或任何其他组合。在一些优选的实施方案中,载体聚合物选自HPMC、HPMCAS、共聚维酮及其组合。

[0079] 在一个优选的实施方案中,固体分散体中包含的药学上可接受的载体聚合物是HPMCAS。HPMCAS,或醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯,是亲水性可阴离子化的聚合物的示例,其溶解度取决于pH,它在酸性pH下不溶于水,但在中性或碱性pH下可溶于水。HPMCAS可以理解为用乙酸和琥珀酸的混合物酯化的羟丙基甲基纤维素。通常,HPMCAS包含约12%至约28%的甲氧基、约4%至约23%的羟丙基、约2%至约16%的乙酰基和约4%至约28%的琥珀酰基(以干基计算)。HPMCAS是一种示例性的药学上可接受的载体聚合物,也是一种热塑性聚合物,并且是亲水性和可阴离子化的。可获得各种品级的HPMCAS,包括HPMCAS-LF,其特征是平均粒径约5 μ m,粘度约3mPa*s。

[0080] 本发明人发现,式(1)的BK B2受体拮抗剂不仅与HPMCAS惊人地兼容,因为它以各种有用的药物物质和聚合物的重量比形成固体分散体;还发现相应的固体分散体在化学上和物理上都高度稳定;即随时间化学降解很少且药物物质形成晶体的趋势非常低。还令人惊讶的是,尽管聚合物的pH依赖性溶解度,但式(1)的化合物与HPMCAS的固体分散体表现出非常有用的药物释放特性。

[0081] 替代地,固体分散体可以包含共聚维酮(PVP/PA)。已经发现,这种载体聚合物也能够形成包含式(1)的化合物的有利的固体分散体。这些固体分散体在化学上和物理上也是稳定的。它们的另一个优点是,就BK B2受体拮抗剂来说,它们能够实现高载药量。

[0082] 共聚维酮,也称为交聚维酮、PVP/VA共聚物或聚乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物,通过乙烯吡咯烷酮和醋酸乙烯酯以约6:4的摩尔比自由基聚合而获得。典型分子量为约45000至70000。目前可获得的商业共聚维酮产品的示例包括Kollidon VA 64和Luviskol VA。也可获得具有不同平均粒径的品级。

[0083] 除了上述载体聚合物外,固体分散体中还可以存在一种或多种其他聚合物。此外,本文要求保护的固体分散体还可以包含表面活性剂。在一个实施方案中,表面活性剂是非离子表面活性剂,特别是选自泊洛沙姆和聚山梨酯的非离子表面活性剂。值得注意的是,这些表面活性剂也可以视为聚合物;换句话说,它们也可以起到与药物物质形成固体分散体的聚合物药物载体的作用。它们还用作表面活性剂,因为它们在与水等水性介质接触时增强固体分散体的润湿性。

[0084] 泊洛沙姆,也称为聚乙-丙二醇共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,是一种多嵌段共聚物,每种共聚物都包含一个夹在两个聚氧乙烯嵌段之间的聚氧丙烯嵌段。可获得具有不同分子量范围和不同聚氧丙烯和聚氧乙烯嵌段分子比的各种品级产品,例如泊洛沙姆124、188、237、338和407。

[0085] 本发明人发现泊洛沙姆188尤其有用。它是一种平均分子量约7680至9510的固体材料,其中聚氧丙烯嵌段平均包含约27个重复单元,聚氧乙烯嵌段平均包含约80个重复单元。特别有利的是泊洛沙姆188与共聚维酮的组合。

[0086] 聚山梨酯,也称为聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯,是另一组非离子表面活性剂,可用作本文公开的固体分散体制剂中的赋形剂。可能合适的聚山梨酯的示例包括聚山梨酯20、40、60、65和80,特别是聚山梨酯20,其也称为聚氧乙烯20山梨醇酐单月桂酸酯,平均分子量为1128,以及聚山梨酯80,其化学名称为聚氧乙烯20山梨醇酐单油酸酯,分子量为1310。知名的品牌产品系列是Tween。

[0087] 通常,固体分散体中非离子表面活性剂的含量(如果存在)远低于载体聚合物(例如不代表表面活性剂的亲水性中性或可阴离子化的聚合物)的含量。此外,通常固体分散体中非离子表面活性剂的含量低于活性成分的含量。在一个具体实施方案中,相对于固体分散体总重量,固体分散体中非离子表面活性剂的含量为约0.5重量%至约10重量%,或约0.5重量%至约5重量%。在另一个具体实施方案中,非离子表面活性剂与聚合物的重量比或如果存在两种或多种聚合物的组合则与聚合物组合的重量比是约1:100至约20:100,或约1:100至约10:100。

[0088] 在一个优选的实施方案中,基于固体分散体总重量,固体分散体的BK B2受体拮抗剂的含量为至少约10重量%。如上所述,这也是一个优选的实施方案,其中式(1)的BK B2受体拮抗剂是固体分散体中的唯一药物物质。因此,至少约10重量%的范围也代表固体分散体的优选载药量。

[0089] 根据进一步优选的实施方案,基于固体分散体总重量,固体分散体的式(1)的BK B2受体拮抗剂的含量为约10重量%至约50重量%、约15重量%至约50重量%或约15重量%至约45重量%。同样,在一个相关的实施方案中,固体分散体的药物含量为约10重量%至约50重量%、约15重量%至约50重量%或约15重量%至约45重量%,其中式(1)的BK B2受体拮抗剂代表固体分散体中存在的唯一药物物质。出乎意料的是,当遵循本发明中提供的指导时,对于式(1)的化合物可以实现如此高的载药量,而没有明显的化学或物理不稳定性。

[0090] 在另一个优选的实施方案中,固体分散体包含式(1)的BK B2受体拮抗剂和基于固体分散体总重量约55重量%至约85重量%、例如约75重量%至85重量%的聚合物HPMCAS。一个相关的实施方案提供了一种固体分散体,其基本上由约15重量%至45重量%、例如约15重量%至25重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂和约55重量%至约85重量%、例如约75重量%至85重量%的HPMCAS组成。例如,固体分散体可以基本上由约20重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂和约80重量%的HPMCAS组成。发明人发现,上述范围及药物物质与载体聚合物HPMCAS的相应重量比得到的固体分散体具有足够高的载药量而允许有效方便的给药、高的产品稳定性和保质期以及理想的释放特性。

[0091] 在另一个替代的优选实施方案中,基于固体分散体总重量,固体分散体包含约30重量%至50重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%的共聚维酮和可选

地至多约5重量%的泊洛沙姆,例如泊洛沙姆188。同样,在固体分散体中不存在其他成分的相关实施方案中,提供了一种固体分散体,其基本上由约30重量%至50重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%的共聚维酮和可选地至多约5重量%的泊洛沙姆(例如泊洛沙姆188)组成。例如,固体分散体可以基本上由约40重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂、约58.5重量%的共聚维酮和约1.5重量%的泊洛沙姆188组成。这些实施方案是有利的,因为它们允许特别高的载药量,同时化学上和物理上稳定,并提供有用的药物释放特性。

[0092] 如上所述,发明人惊奇地发现,本文公开的固体分散体在延长的时间内释放BK B2受体拮抗剂的制剂中是特别有用的,例如在其一些优选实施方案中的骨架片。为了促进固体分散体在骨架片中掺入,根据一些优选实施方案,固体分散体以粉末或颗粒的形式提供。粉末和颗粒都以多颗粒、即多颗粒形式提供固体分散体。在这种情况下,表述“粉末”和“颗粒”应简单地理解为是指近似的粒径,其中粉末是指相对细的多颗粒材料,颗粒是指相对粗的材料,不管获得这些材料的制造方法如何。换句话说,表述“颗粒”不应狭义地解释为要求使用特定的造粒方法来生产相应的颗粒。

[0093] 用于骨架片的固体分散体可以通过本领域技术人员通常熟知的各种方法制备。例如,制备固体分散体的方法可以包括热熔挤出包含BK B2受体拮抗剂和载体聚合物以及可选地其他赋形剂的粉末或颗粒混合物的步骤。替代地,所述方法可以包括喷雾干燥BK B2受体拮抗剂和载体聚合物以及可选地其它赋形剂的有机溶液的步骤,或在导致有机溶剂蒸发的条件下将活性成分和聚合物的有机溶液喷到药学上非活性材料颗粒上的步骤。同样,在这种情况下,BK B2受体拮抗剂是式(1)的化合物,特别是如上所述的优选形式;并且载体聚合物是BK B2受体拮抗剂均匀分散在其中的至少一种药学上可接受的载体聚合物。

[0094] 热熔挤出是制药领域中众所周知的一种技术。众所周知,该技术原则上可用于生产熔融挤出物。这包括可能用于热熔挤出的设备以及一些常见的工艺参数,如温度和螺杆转速(使用螺杆挤出机时)。根据本文提供的关于固体分散体组成的技术指导,并考虑到下文所述的工作示例,本领域技术人员将能够毫无困难地制备包含式(1)的活性成分的熔融挤出固体分散体。

[0095] 热熔挤出可用于将包含式(1)的BK B2受体拮抗剂和至少一种药学上可接受的载体聚合物的粉末或颗粒混合物转化为挤出物,挤出物代表活性成分均匀且无定形地分散在载体聚合物和可选地其它赋形剂中的固体分散体。热熔挤出包括加热、软化或熔化、混合或均化以及挤出混合物。它也可以描述为一种的过程,由此将共混组合物加热和/或压制至熔融(或软化)状态,随后迫使其通过孔口,在孔口处挤出的产品(挤出物)形成其最终形状,其中其冷却时固化。共混组合物可以输送通过一个或多个加热区,这通常通过螺杆机构实现。螺杆或螺杆组可以通过圆柱形筒体内的变速电机旋转,其中螺杆的外径和筒体的内径之间只有很小的间隙。在这种构造中,在筒体壁处和螺杆螺纹之间产生高剪切力,粉末或颗粒共混物的组分在输送通过挤出机时通过剪切力充分混合和解聚。挤出物是指通过热熔挤出形成的组合物。

[0096] 在一个实施方案中,热熔挤出步骤包括以下子步骤:(i)将可选地结晶的式(1)的BK B2受体拮抗剂(或例如其水合物)和载体聚合物(和可选地其它赋形剂)加入到热熔挤出装置中;(ii)在接近或高于BK B2受体拮抗剂熔点且远低于其分解温度的温度下熔化BK B2

受体拮抗剂和聚合物；(iii)混合BK B2受体拮抗剂和载体聚合物,形成均匀的共混物；(iv)挤出均匀的共混物,形成成形为挤出物的固体分散体。步骤(ii)和(iii)可以同时进行,或者一旦可选地结晶的式(1)的BK B2受体拮抗剂和载体聚合物开始熔融,就可以开始步骤(iii)。同样,步骤(i)中的BK B2受体拮抗剂起始材料可以是结晶的,随后在热熔挤出过程中转化为无定形形式。

[0097] 在一个优选的实施方案中,包括热熔挤出步骤的方法采用粉末或颗粒混合物进行,基于粉末或颗粒混合物总重量,粉末或颗粒混合物包含约15重量%至约45重量%或例如约15重量%至25重量%的BK B2受体拮抗剂和约55重量%至约85重量%的HPMCAS或例如约75重量%至约85重量%的HPMCAS。在一个相关的实施方案中,将基本上由约15重量%至约45重量%或约15重量%至25重量%、例如约20重量%的BK B2受体拮抗剂和约55重量%至约85重量%或约75重量%至85重量%、例如约80重量%的HPMCAS组成的粉末或颗粒混合物进行热熔挤出,从而获得代表固体分散体的熔融挤出物。

[0098] 在另一个优选的实施方案中,热熔挤出步骤采用粉末或颗粒混合物进行,基于粉末或颗粒混合物总重量,粉末或颗粒混合物包含约30重量%至50重量%的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%的共聚维酮和可选地至多5重量%的泊洛沙姆,特别是泊洛沙姆188。在一个相关的实施方案中,粉末或颗粒混合物由约30重量%至50重量%(例如约40重量%)的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%(例如约58.5重量%)的共聚维酮和可选地至多5重量%(例如约1-2重量%)的泊洛沙姆、特别是泊洛沙姆188组成。为避免疑义,在这些和前面的实施方案中,重量百分数基于进行热熔挤出步骤的粉末或颗粒混合物的重量。

[0099] 在一些优选的实施方案中,选择挤出温度高于相应载体聚合物的玻璃化转变温度(T_g),或者如果使用超过一种的载体聚合物则高于 T_g 最高的载体聚合物的 T_g 。在相关的优选实施方案中,还选择挤出温度高于活性成分的熔融温度。例如,在比API熔点高至少约20℃的温度下挤出将促进药物物质在载体聚合物中溶解。在其他优选的实施方案中,挤出在比聚合物的 T_g 高至少约20℃的温度下进行。在实践中,挤出机可能具有设置不同温度的几个温度区;在这种情况下,挤出温度应理解为具有最高温度的挤出机区域的温度。

[0100] 如前所述,本文公开的固体分散体也可以使用包括喷雾干燥BK B2受体拮抗剂和载体聚合物(以及可选地其它赋形剂)、即式(1)的BK B2受体拮抗剂无定形且均匀分散在其中的至少一种药学上可接受的载体聚合物的有机溶液的的步骤的方法制备。在实际的喷雾干燥步骤之前,必须制备式(1)的BK B2受体拮抗剂和载体聚合物(以及可选地可掺入的固体分散体的任何其他成分)在药学上适于喷雾干燥过程并且能够完全溶解活性成分和载体聚合物的有机溶剂中的有机溶液,这可以通过在导致固体溶解的条件下(例如搅拌或高温)将颗粒或粉末状固体加入到有机溶剂中的任何常规方法实现。

[0101] 在此情况下可使用的有机溶剂包括例如甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮、二氯甲烷、氯仿、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙酸乙酯及其任何混合物。可选地,溶剂或溶剂混合物可能包含有限量的水。

[0102] 喷雾干燥步骤本身可以描述为在允许有机溶剂蒸发的条件下的雾化。例如,雾化可以通过喷嘴或转盘进行。随后可以使用进一步的干燥步骤,例如流化床干燥、真空干燥、托盘干燥、微波干燥、滚筒干燥或双锥真空干燥将残留溶剂减少到药学上可接受的水平。通

常,喷雾干燥是指使高度分散的液体悬浮液或溶液与足够体积的空气接触并使液滴蒸发和干燥。可选地,将式(1)的BK B2受体拮抗剂和载体聚合物(以及掺入载体或固体分散体中的任何其他赋形剂,如果有)的有机溶液注入到温热的过滤空气或惰性气流中,从而蒸发溶剂。干燥的产品颗粒可以输送到收集器,例如旋风颗粒收集器。

[0103] 通常,根据所使用的有机溶剂,喷雾干燥步骤在约40℃至150℃或在约50℃至150℃的温度(即进口温度)下进行。在一些实施方案中,进口温度是约80℃至120℃。喷雾干燥的出口温度通常较低,例如约40℃至100℃或40℃至75℃,例如流化床干燥(例如从约室温至约100℃)、真空干燥(例如从约室温至约200℃),例如从约室温至约65℃,例如约45℃。

[0104] 除了依赖热熔挤出或喷雾干燥的方法外,还可以使用其他几种技术或方法制备本文公开的掺入骨架片中的固体分散体。这些方法包括例如低温加工技术、冷冻干燥、流化床包衣、微波辐射、共沉淀、静电纺丝、超临界抗溶剂沉淀、喷雾冻凝、载体颗粒喷涂、熔融团聚等。

[0105] 如前所述,本文公开的骨架片的固体分散体可以粉末或颗粒的形式提供。粉末和颗粒都以多颗粒、即多颗粒形式提供固体分散体。这种粉末或颗粒可以直接从应用于制备固体分散体的技术获得。例如,如果使用喷雾干燥或涉及喷雾干燥步骤的方法来制备固体分散体,则这种方法获得的直接产品已经是粉末或颗粒的形式。可选地,可以进行后续步骤例如筛分、研磨或团聚来调节产品的粒径(分布)。如果使用包括热熔挤出步骤的方法,则直接从挤出步骤获得的产品通常不是粉末或颗粒,而是较大单元或细长块如圆柱形棒等形式,随后可以将其切割或造粒成更小的单元。用于挤出物切割或造粒的工具可以作为挤出设备的下游模块加入。如果考虑到所需的粒径需要进一步减小,则可以使用独立的后续研磨步骤,然后可选地进行分级步骤,如筛分。

[0106] 在另一个优选的实施方案中,固体分散体为粉末或颗粒形式,并通过包括如上所述的热熔挤出步骤和研磨步骤的方法制备,其中挤出物转化为粉末或颗粒,可选地在研磨前进行挤出物切割或造粒的中间步骤。研磨可以使用任何药学上合适的设备进行,例如锤磨机、离心冲击研磨机、喷磨机、球磨机、锥形研磨机或振荡和旋转筛式研磨机,这些只是其中几个示例。可选地,研磨在受控温度或冷却下进行。根据研磨方法和所用设备的类型,研磨过程本身可能包括对研磨颗粒进行筛分或分级。替代地,可以在研磨后进行单独的筛分或分级步骤。可以进行挤出物的研磨,可选地包括后续的筛分步骤,从而实现平均粒径例如约50 μm 至800 μm 或进一步优选约100 μm 至700 μm 。在这种情况下,平均粒径通常是指通过激光衍射测量的粉末或颗粒的D50值。替代地,如果粒径分布以筛分分析表征,则更相关的参数是质量中值筛径,根据一些优选实施方案,其是约50 μm 至800 μm 或约100 μm 至700 μm 或约150 μm 至500 μm 。

[0107] 在进一步的优选实施方案中,固体分散体以平均粒径D50不超过250 μm 的颗粒形式掺入骨架片中。在这种情况下,相应的平均粒径D50应理解为表征压制前、即骨架片形成前固体分散体颗粒的粒径分布。本领域技术人员理解的是,平均粒径D50可能受压制的影响,并且压制后也可能很难再次分离固体分散体颗粒从而测定其粒径分布。

[0108] 在一些进一步的优选实施方案中,当固体分散体掺入到骨架片中时,其通过重量筛分析测定的平均粒径D50为125至250 μm 或约63至125 μm 。同样有用的是优选通过激光衍射测定的平均粒径D50基本低于100 μm 、例如约50 $\pm$ 25 μm 或甚至10 $\pm$ 5 μm 的固体分散体颗粒。

[0109] 在一些优选的实施方案中,相对于固体分散体总重量,掺入骨架片中的固体分散体包含至少约10重量%的BK B2受体拮抗剂。相对于固体分散体总重量,BK B2受体拮抗剂、特别是(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺的其它优选含量是约10重量%至约50重量%、约15重量%至约45重量%或约20重量%至约40重量%。进一步优选的是掺入包含约15重量%至约25重量%的BK B2受体拮抗剂、例如无定形分散在80重量%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的约20重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺的固体分散体颗粒。在进一步优选的实施方案中,固体分散体掺入骨架片中,其包含无定形分散在75重量%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的约25重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺;或无定形分散在70重量%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的约30重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺,或无定形分散在65重量%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的约35重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺。

[0110] 如上所述,发明人发现,尽管固体分散体本身具有药物增溶性能的事实,其预期无法长时间提供缓慢的药物释放,但将固体分散体掺入到骨架片中、特别是缓释骨架片中出乎意料地有利。然而,发现固体分散体与上文公开的用于缓释骨架片的配制技术非常兼容,即使在例如约8至24小时内也可以实现缓慢的药物释放,并且固体分散体实现更可靠的释放特性。此外,发现缓释制剂中使用固体分散体与低或中等的食物影响有关,考虑到其溶解性和内在释放行为,这与式(1)的BK B2受体拮抗剂的缓释组合物的通常预期的相反。在一个优选的实施方案中,基于骨架片总重量,骨架片包含约10重量%至约60重量%的固体分散体。在进一步优选的实施方案中,骨架片中固体分散体的含量是约15重量%至约50重量%、特别是约15重量%至约40重量%。在进一步优选的实施方案中,骨架片中固体分散体的含量是约20重量%至约40重量%,例如约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%或约40重量%。同样,百分数的基础是不含可选的包衣的骨架片的总重量。

[0111] 在一些进一步的优选实施方案中,骨架片配制为包含固体分散体,其含量与亲水性骨架形成聚合物的含量大致相同。例如,固体分散体与亲水性骨架形成聚合物的重量比可以是2:1至1:2。如果使用超过一种的亲水性骨架形成聚合物,则2:1至1:2的优选范围适用于骨架片中固体分散体与亲水性骨架成型聚合物总重量的重量比。

[0112] 如上所述,骨架片可以包含粉末或颗粒形式、例如如上所述的研磨挤出物形式的固体分散体。在这种情况下,除了固体分散体之外,骨架片优选包含其他赋形剂,例如对于片剂压制可能是必要的或有用的,但也用于形成固体分散体粉末或颗粒包埋在其中的骨架。将粉末或颗粒掺入到压制片剂中可能会改变如上所述的固体分散体的某些特性。例如,一旦粉末或颗粒掺入到压制片剂中,通常表征粉末或颗粒的流动性可能不再存在。此外,即使代表固体分散体的颗粒可以从骨架片提取出来(有一定技术难度),但与粒径相关的参数可能不再与固体分散体掺入片剂中之前相同。在这方面,与包含具有固体分散体的可选或

优选特征的固体分散体的骨架片有关的实施方案应理解为也涵盖通过压制这些混合物从掺入这种固体分散体的粉末或颗粒混合物可获得的骨架片。

[0113] 在一个优选的实施方案中,式(1)的BK B2受体拮抗剂是骨架片中唯一的活性成分。这在本发明中也应当理解为通常的优选。替代地,药物组合物可以包含一种或多种其它活性成分。其它的或补充的活性成分或活性药物成分优选是在预防或治疗对BK B2受体调节有反应的一种或多种疾病中具有效用的活性剂或活性药物成分,所述疾病包括选自包括以下的疾病:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。例如,本发明的至少一种化合物或药学上可接受的盐可以有利地包含在组合制剂中,组合制剂包括抗生素、抗真菌剂或抗病毒剂、抗组胺剂、非甾体抗炎药、疾病缓解抗风湿药、细胞生长抑制药、具有平滑肌活性调节活性的药物、抗体或上述物质的混合物作为其他的或补充的活性剂或活性药物成分。

[0114] 骨架片还可以根据每剂量单位、即每粒胶囊或片剂掺入的式(1)的BK B2受体拮抗剂的剂量强度或数量来描述。在一些实施方案中,剂量强度为约1mg至约100mg或约5mg至约100mg。在进一步优选的实施方案中,剂量强度为约10mg至约80mg,例如约10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg或80mg。对于儿科使用,也可以使用更低的剂量,例如约0.5mg至约5mg。

[0115] 在一些优选的实施方案中,骨架片包含:

[0116] -约15重量%至40重量%的固体分散体,

[0117] -约20重量%至40重量%的亲水性骨架形成聚合物,及

[0118] -约30重量%至50重量%的填料。

[0119] 根据一些进一步优选的实施方案,骨架片包含:

[0120] -约20重量%至40重量%的固体分散体;

[0121] -约20重量%至40重量%的羟丙基甲基纤维素或不同品级的羟丙基甲基纤维素的组合;

[0122]

[0123] -约30重量%至50重量%的微晶纤维素、二水合磷酸氢钙或其组合;

[0124] -至多约2重量%的助流剂、特别是胶体二氧化硅,及

[0125] -至多约2重量%的润滑剂、特别是硬脂酸镁。

[0126] 为避免疑义,在这种情况下,所有重量百分数均基于不含可选的包衣的骨架片的总重量(100%)。换句话说,本文公开的骨架片中包含的所有成分的总重量%不超过100%。

[0127] 同样在这些实施方案中,固体分散体可以代表根据上述一些优选的固体分散体,并且例如基本上由约15重量%至约45重量%或约15重量%至25重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂和约55重量%至约85重量%或约75重量%至85重量%的HPMCAS组成;或者可以基本上由约30重量%至50重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂、约50重量%至70重量%的共聚维酮和可选地至多约5重量%的泊洛沙姆、例如泊洛沙姆188组成。

[0128] 如前所述,骨架片还可以包含包衣,例如为了改善片剂的外观或吞咽性。包衣(如

果存在) 优选为薄膜包衣, 例如包含例如水溶性成膜聚合物和增塑剂的包衣。薄膜包衣还可以包含超过一种的聚合物和/或超过一种的增塑剂(例如甘油)。此外, 薄膜包衣可能包含片剂包衣中常用的不改变药物释放的其他成分, 例如一种或多种染料、颜料(如氧化铁)、香料、甜味剂、稀释剂(如MCC) 和遮光剂(如碳酸钙或磷酸钙)。

[0129] 在一些实施方案中, 施加到骨架片的包衣含量不超过约10重量%。在这种情况下, 百分数基于无包衣片剂的重量, 并且用于干燥状态下(即溶剂去除后) 薄膜包衣的重量。在进一步的实施方案中, 相对于无包衣片剂重量, 包衣的含量为2重量%至8重量%。

[0130] 在另一个方面, 本发明提供了一种制备包含上述固体分散体的骨架片、特别是缓释骨架片的方法; 所述方法包括以下步骤: (a) 提供粉末或颗粒形式的固体分散体, 固体分散体包含BK B2受体拮抗剂和载体, 载体包含至少一种药学上可接受的载体聚合物, 其中BK B2受体拮抗剂是无定形的并分散在载体中; (b) 将固体分散体与亲水性骨架形成聚合物(或亲水性骨架形成聚合物的组合)、填料和可选地其他赋形剂组合, 形成可压制的粉末或颗粒混合物, 以及(c) 压制粉末或颗粒混合物, 得到骨架片。步骤(a) 可以包括制备固体分散体的一个或多个子步骤, 例如通过热熔挤出可选地随后研磨或通过喷雾干燥, 如上所述。

[0131] 例如, 根据其中一个优选的实施方案, 所述方法包括以下步骤: (a) 提供粉末或颗粒形式的固体分散体, 固体分散体是研磨的挤出物, 其包含(i) 约15重量%至约45重量%、例如约15重量%至25重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂和载体, 载体包含或基本上由约55重量%至约85重量%、如约75重量%至约85重量%的HPMCAS组成, 或(ii) 约30重量%至50重量%的式(1)的BK B2受体拮抗剂和载体, 载体包含或基本上由约50重量%至70重量%的共聚维酮组成, 以及可选地至多约5重量%的泊洛沙姆, 例如泊洛沙姆188, 其中BK B2受体拮抗剂是无定形的并分散在载体中; (b) 将固体分散体与约20重量%至40重量%的亲水性骨架形成聚合物(其是羟丙甲纤维素)、约30重量%至50重量%的片剂填料(其是微晶纤维素、二水合磷酸氢钙或其组合) 和可选地其他赋形剂组合, 形成可压制的粉末或颗粒混合物, 和(c) 压制粉末或颗粒混合物, 得到骨架片。

[0132] 亦如示例所示, 本文提供的骨架片可以在没有任何团聚步骤的情况下制备, 以改善由其压制片剂的粉末或颗粒混合物的流动性或压制性。因此, 在一些相关实施方案中, 压制粉末或颗粒混合物得到骨架片的步骤(c) 在没有任何预先的干或湿团聚步骤的情况下进行。在这种特定情况下, 团聚是指其中小的初级粉末颗粒团聚形成更大的次级颗粒的任何粉末造粒过程。本领域技术人员将根据本发明中提供的关于选择某些优选项(例如BK B2受体拮抗剂、固体分散体中的赋形剂及其含量、与固体分散体相关的制备方法以及骨架片中的赋形剂及其含量) 的指导了解制备方法的其他优选实施方案。

[0133] 如前所述, 本发明人发现, 与常规配制技术相比, 骨架片、特别是根据上述任何优选实施方案所述的缓释骨架片允许定制式(1)的BK B2受体拮抗剂临床上有利的缓释特性, 例如具有良好的稳健性和可靠性, 以及降低的食物效应。对于包含使用醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS) 作为固体分散体的载体聚合物、即活性成分无定形且均匀分散在其中的药学上可接受的载体聚合物的固体分散体的缓释骨架片, 这一优势尤为明显。不希望受理论束缚, 这些释放特性可能与以下事实有关: HPMCAS是一种不溶于酸性介质(如胃液) 的聚合物, 从而在这种酸性环境中引起相对缓慢的药物释放; 而式(1) 的化合物本身特别是在相对中性的介质(例如肠液) 中溶解性差, 从而在这种环境中引起相对缓慢的药物释放,

从而可以部分补偿对药物释放速率的各种pH依赖性影响。换句话说,当式(1)的BK B2受体拮抗剂配制为缓释剂型时,包含掺入溶解的无定形药物的固体分散体的缓释骨架片的设计确保有效的药物释放和口服生物利用度。

[0134] 缓释特性,同时也用于描述组合物或制剂在相关生物环境中的行为,即在向受试者施用组合物或制剂后的临床情况下,通常在明确定义的体外模型中测量。本文所用的缓释特性是指缓释组合物的溶出特性。例如,在《美国药典》(例如USP)章<711> (“溶出”)中,可以找到一些广泛接受的用于测定溶出特性的溶出模型的描述。为了表征本文公开的骨架片的溶出特性,例如可以使用USP中描述的装置II (桨装置)。此外,优选使用溶出介质为1000mL USP磷酸盐缓冲液,pH 6.8,含0.3% (w/v) 十二烷基硫酸钠。如果缓释组合物漂浮在溶出介质上(例如,一些缓释骨架片倾向于出现这种情况),应使用沉降篮(例如日本沉降篮),确保组合物在溶出测试期间保持浸没。可选地,根据美国FDA等著名监管机构发布的溶出测试指南,如果合适的话,可以使用替代的测试条件。

[0135] 在一些优选的实施方案中,包含本文公开的固体分散体的骨架片、特别是缓释骨架片,不管是否包衣,表现出在至少约6小时或至少约8小时、例如约8至24小时内释放式(1)的BK B2受体拮抗剂。在另一个优选的实施方案中,缓释组合物在12至24小时内释放BK B2受体拮抗剂,如通过使用如上所述的优选方法和条件进行溶出测试测定的。在此情况下,释放活性成分的12至24小时期间指的是包含在组合物中的活性成分的95%已经释放的时间点落在指定的时间期内。例如,缓释组合物的特征在于在约12小时后或约13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时后达到95%药物溶出的溶出特性。

[0136] 缓释特性或溶出特性也可以根据释放(即溶出)约50%掺入的药物的持续时间来描述。在一些优选的实施方案中,缓释组合物在约3至10小时内或约4至8小时内、例如在约4、5、6、7或8小时后达到50%的溶出。

[0137] 在一些优选的实施方案中,包含上述固体分散体的骨架片、特别是缓释骨架片具有约10mg至80mg的剂量强度,并在约12至24小时内释放式(1)的BK B2受体拮抗剂,如前所述。同样优选的是骨架片包含基于HPMCAS或掺入HPMCAS的固体分散体的实施方案,其中片剂的剂量强度为约20mg至40mg,并表现出在约12至24小时内释放。

[0138] 根据本发明的另一个方面,包含固体分散体的本文公开的骨架片、特别是缓释骨架片可用于治疗患有对缓激肽B2受体调节有反应的任何疾病或病症的受试者。所述疾病包括选自以下组的疾病:皮肤病;眼病;耳病;口腔、咽喉和呼吸道疾病;胃肠道疾病;肝脏、胆囊和胰腺疾病;尿路和肾脏疾病;男性生殖器官和女性生殖器官疾病;激素系统疾病;代谢性疾病;心血管疾病;血液病;淋巴疾病;中枢神经系统疾病;脑疾病;肌肉骨骼系统疾病;过敏性疾病;疼痛;传染病;炎症性疾病;损伤;免疫学疾病;癌症;遗传性疾病;和水肿。换言之,本发明的一个方面涉及治疗患有对缓激肽B2受体调节有反应的任何疾病或病症的受试者的方法,其中所述方法包括施用如上所述的骨架片。类似地,本发明提供了骨架片在制备用于治疗对缓激肽B2受体调节有反应的任何疾病或病症的药物中的用途。

[0139] 本文所用的表述“治疗”应解释为包括任何类型的预防性或治疗性治疗。因此,它包括疾病或其复发或与此类疾病或病症相关的任何症状的预防、管理或治疗。治疗包括急性和慢性治疗。

[0140] 在本发明中,慢性治疗是指对疾病或病症的连续治疗,包括在长时间内、例如在至

少一个月或至少三个月内根据常规给药方案重复给药。在其中患者或受试者的状况没有改善的某些实施方案中,长期地、即长时间(包括在患者或受试者的整个寿命期间)施用式(1)的化合物,以改善或控制或限制患者或受试者中与疾病或病症相关的症状。例如,慢性治疗可能包括在此期间每天服用一个、两个或三个剂量单位。在一个优选的实施方案中,包含固体分散体的本文公开的骨架片、特别是缓释骨架片在长时间内、例如在至少一个月内用于慢性治疗对BK B2受体调节有反应的疾病或病症,例如AE。在某些优选的实施方案中,本文公开的治疗,特别是血管性水肿、尤其是遗传性血管性水肿的治疗,是预防性治疗,即在症状发作之前治疗,以预防、延缓或减轻症状的严重程度。

[0141] 如前所述并且根据一个优选的实施方案,提供了一种骨架片、特别是根据上述任一优选实施方案所述的缓释骨架片、例如包含式(1)的BK B2受体拮抗剂的固体分散体的缓释骨架片,发明人发现其提供有利的缓释性能。认为这些特性也使所述缓释组合物特别适合慢性或长期治疗。这些组合物提供的其中一个具体益处是,它们通过每天仅一次或两次给药的方案提供持续有效和可耐受的血浆水平。

[0142] 为避免疑义,相应的治疗持续时间不要求在整个治疗过程中使用相同的给药方案。例如,如果每日一次的给药不足以治疗特定受试者,则方案可以切换为每日两次给药。替代地,在慢性治疗中,每次给药的剂量可以增加。

[0143] 以下疾病或病症可认为对缓激肽B2受体调节有反应或至少可能有反应:

[0144] 皮肤病,包括但不限于皮肤老化、皮肤风化(包括压疮、褥疮)、刺激性、敏感性和不美观的皮肤、红斑、皮疹、皮肤水肿、牛皮癣、湿疹、苔癣、细菌、病毒、真菌和寄生虫引起的皮肤感染(包括疖、脓肿、蜂窝织炎、丹毒、毛囊炎和脓疱病)、虱子、疥疮和单纯疱疹、痤疮、皮疹、皮炎(包括特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、神经性皮炎)、辐射损伤、晒伤、瘙痒、疥癣、荨麻疹、牛皮癣、真菌病、组织溃疡、大疱性表皮松解症、伤口(包括异常伤口愈合、烧伤、冻伤、皮肤炎症和毒液引起的水肿)、脱发、头屑、鸡眼、疣和指头脓炎。

[0145] 眼病,包括但不限于炎症性疾病,例如巩膜炎、结膜炎、结膜水肿、虹膜炎、虹膜睫状体炎、葡萄膜炎、脉络膜视网膜炎,以及疾病,例如视网膜脉络膜循环障碍、细菌性眼部感染、非特异性结膜炎和眼部刺激、早产儿视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变、黄斑变性(包括与年龄相关的黄斑变性,包括湿型和干型)、角膜疾病,包括角膜移植排斥、角膜损伤、角膜瘢痕、角膜溃疡、角膜混浊、圆锥角膜、青光眼(优选开角型青光眼)、近视、青光眼、高眼压、眼血管损伤、血管生成、眼部纤维化(例如前囊下纤维化、后囊下混浊、后囊膜混浊、激光手术后角膜混浊、青光眼手术后结膜下瘢痕形成)、增殖性玻璃体视网膜病变(PVR)、细菌性眼部感染,包括麦粒肿和睫毛脱落。

[0146] 耳病,包括但不限于梅尼埃病、中耳炎、外耳道炎症和急性听力损失等疾病。

[0147] 口腔、咽喉和呼吸疾病,包括但不限于口腔粘膜和牙龈炎症,包括口疮和口炎、牙周炎、会厌炎、咽炎、喉气管炎、扁桃体炎、普通感冒、咽喉痛、鼻炎(包括季节性过敏性鼻炎或常年性过敏性鼻炎)、鼻出血、任何类型、病因或发病机制的鼻窦炎或选自化脓性或非化脓性鼻窦炎、急性和慢性鼻窦炎和筛窦炎、额窦炎、上颌窦炎或蝶窦炎的鼻窦炎,咳嗽、任何类型或起源的尘肺病,包括例如铝尘肺、煤沉肺、石棉肺、石末肺、铁尘肺、矽肺病、烟尘肺,特别是棉尘肺,支气管炎、咳嗽、气管炎、充血、肺炎、嗜酸性粒细胞性肺浸润、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、特发性肺纤维化和其他纤维化肺部疾病、治疗相关纤维化肺部疾病(例如与辐

射、甲氨蝶呤、化疗、胺碘酮或硝基呋喃妥因相关), 结节病、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、支气管收缩, 任何类型、病因或发病机制的哮喘, 或选自以下的哮喘: 变应性哮喘、非变应性哮喘、过敏性和非过敏性哮喘、环境因素引起的外因性哮喘、病理生理紊乱引起的内因性哮喘、支气管哮喘、IgE介导的哮喘、特发性哮喘和未知或不明原因特发性哮喘、真哮喘、肺气肿性哮喘、运动性哮喘、职业性哮喘、由细菌、真菌、原生动物或病毒感染引起的感染性哮喘、初期哮喘、婴儿喘息性综合征、支气管高反应性、慢性阻塞性肺病 (COPD)、以不可逆、进行性气道阻塞为特征的COPD、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和其他药物治疗引起的气道高反应性恶化、呼吸困难、高氧肺泡损伤、肺气肿、胸膜炎、肺结核、暴露于高海拔地区 (即急性高山症, 优选高海拔肺水肿 (HAPE))、顽固性咳嗽、支气管低反应性。

[0148] 胃肠道疾病, 包括但不限于食道炎、胃炎、胃易激性疾病、胃和十二指肠溃疡、肠梗阻、结肠易激性疾病、炎症性肠病 (包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、肠炎、高血压性胃和结肠病、结肠炎、腹膜炎、阑尾炎、直肠炎、由门脉高压、侧支循环或充血引起的胃肠道出血、胃切除术后倾倒综合征、消化不良、腹泻、痔疮、蠕虫病、腹部绞痛和胃肠系统部分绞痛。

[0149] 肝脏、胆囊和胰腺疾病, 包括但不限于肝炎、肝硬化、肝纤维化 (例如由于病毒 (HBV/HCV) 感染、毒素 (酒精)、脂肪肝、胆汁淤积、缺氧)、门脉高压、肝肾综合征、肝源性水肿、胆管炎、胆囊炎、急性和慢性胰腺炎和胆绞痛等。

[0150] 尿路和肾脏疾病, 包括但不限于尿路感染 (例如急性和慢性膀胱炎、间质性膀胱炎、刺激性膀胱、膀胱过度活动症、失禁 (包括但不仅限于压力性、急迫性和反射性失禁))、良性前列腺增生、慢性肾脏疾病、尿道炎、炎症性肾脏疾病 (包括肾小球性肾炎、肾脏肾小球疾病、间质性肾炎、肾盂肾炎)、多尿症、蛋白尿、钠尿、钙尿、水平衡紊乱、电解质平衡紊乱、酸碱平衡紊乱和肾绞痛、肾纤维化、慢性肾移植功能障碍、造影剂引发的肾病。

[0151] 男性生殖器官和女性生殖器官疾病, 包括但不限于精子活动能力改变、男性不育、睾丸炎、前列腺炎、前列腺增生、乳腺炎、炎症性骨盆疾病、阴道感染和疼痛、附件炎、阴道炎、软溃疡、梅毒、淋病和卵巢过度刺激综合征。

[0152] 激素系统疾病, 包括但不限于月经失调和疼痛、更年期障碍、呕吐、子宫早缩、早产、子宫内膜异位症、子宫内膜炎、肌瘤、先兆子痫。

[0153] 代谢性疾病, 包括但不限于糖尿病等疾病, 包括非胰岛素依赖性糖尿病、糖尿病视网膜膜病变、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病肾病和糖尿病神经病变、胰岛素抵抗和糖尿病溃疡, 蛋白和嘌呤代谢疾病 (例如痛风和脂肪代谢紊乱)、低血糖。

[0154] 心血管疾病, 包括但不限于血管通透性、血管舒张、外周循环障碍、动脉循环障碍 (包括主动脉瘤、腹主动脉瘤、脑主动脉瘤)、与败血症相关的高血压和低血压、经皮冠状动脉腔内成形术后再狭窄、动脉粥样硬化 (包括动脉粥样硬化斑块破裂)、血管瘤、血管纤维瘤、静脉疾病 (如血栓形成、静脉曲张、静脉炎、血栓性静脉炎、静脉血栓形成)、心脏病、充血性心力衰竭、冠心病、类癌综合征、心绞痛、心律失常、炎症性心脏病 (包括心内膜炎、心包炎和缩窄性心包炎)、心肌炎、心肌梗死、心肌梗死后综合征、左心室扩张、缺血再灌注后损伤、休克和虚脱 (包括脓毒性、过敏性、创伤后和血液动力学休克)、羊水栓塞、全身炎症反应综合征 (SIRS) (包括手术期间心肺转流引起的SIRS)、心肺转流术期间的脓毒症以及内外并发症 (包括但不限于硫酸鱼精蛋白逆转肝素后的不良血液动力学影响)。

[0155] 血液病, 包括但不限于凝血、弥散性血管内凝血病、出血、出血素质、高胆固醇血症

和高血脂症、低血容量性休克、阵发性夜间血红蛋白尿等。

[0156] 淋巴疾病,包括但不限于脾肿大、淋巴管炎、淋巴结炎和腺样体增生。

[0157] 中枢神经系统疾病,包括但不限于中枢神经系统炎症性疾病(包括脑炎、脑膜炎、脑脊髓炎、脑膜脑炎)、脑积水、肌萎缩性侧索硬化症、脊髓创伤、脊髓水肿、神经系统脱髓鞘疾病、多发性硬化症、急性和慢性神经退行性疾病(包括衰老、阿尔茨海默病和帕金森病、神经炎和周围神经病变)、抑郁症、厌食症、焦虑症和精神分裂症、睡眠障碍。

[0158] 脑疾病,包括但不限于促智或认知增强、脑淀粉样血管病、中风、头部和大脑创伤、创伤性脑损伤、脑肿瘤、脑热损伤、脑缺血、脑出血、创伤后和缺血后脑水肿、一般性脑水肿、急性高山症和优选高海拔脑水肿(HACE)、细胞毒性脑水肿、血管源性脑水肿、手术后脑水肿、代谢性疾病相关的脑水肿、血脑屏障或血脑肿瘤屏障通透性增加。

[0159] 肌肉骨骼系统疾病,包括但不限于炎症性肌肉骨骼疾病、关节病、骨关节病、骨性关节炎、关节创伤后或半月板或髌骨损伤或韧带撕裂后关节相对长时间固定软骨疏松症、任何类型、病因或发病机制的类风湿性关节炎(包括急性关节炎、急性痛风性关节炎、慢性炎症性关节炎、退行性关节炎和传染性关节炎、莱姆氏关节炎、增殖性关节炎、脊椎关节炎、脓毒性关节炎、银屑病关节炎、慢性多关节炎)、风湿病、干燥综合征、腰痛、脊椎炎、脊椎关节炎、强直性脊柱炎、骨髓炎、扭伤、腱鞘炎、炎症引起的骨吸收、骨折等、骨质疏松、肌肉骨骼疼痛和硬化、椎间盘综合征。

[0160] 过敏性疾病,包括但不限于一般过敏反应、食物过敏、过敏性休克、过敏性接触性超敏反应、过敏性皮肤反应、过敏性哮喘、春季结膜炎和季节性或常年性过敏性鼻炎等。

[0161] 疼痛,包括但不限于中枢和外周介导的疼痛、血管痛、内脏痛、炎症介导的疼痛、神经痛、牵涉痛、伤害性痛、反射性痛、心身疼痛、急性疼痛(如由骨骼、肌肉、组织、软组织、器官的急性损伤、创伤或手术引起的急性疼痛)、昆虫叮咬后的疼痛、中风后疼痛综合征、术后疼痛、进行性疾病相关疼痛,慢性疼痛(如由神经性疼痛引起的(包括但不限于复杂性区域性疼痛综合征、灼痛、morbussudeck、反射性交感神经营养不良、糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、三叉神经痛、癌症相关疼痛、类风湿性关节炎相关疼痛、骨关节炎、腱鞘炎、痛风、经期痛和心绞痛、纤维肌痛、眼部疼痛、背部疼痛、头痛、集群性头痛、偏头痛、可能与急性炎症或慢性炎症有关的炎症性疼痛))。炎症性疼痛包括但不限于神经性疼痛、缺血性疼痛、关节炎引起的疼痛、急性或慢性炎症引起的肌肉疼痛、慢性或急性炎症引起的神经痛、痛觉过敏。还有化疗诱导的周围神经病变、痛觉过敏、阿片类药物诱导的痛觉过敏和发烧。此外,本发明的化合物可用作全身麻醉和监测麻醉期间使用的镇痛剂。

[0162] 传染病,包括但不限于由细菌、病毒、真菌、寄生虫、原生动物、朊病毒或分枝杆菌感染介导的疾病。特别地,本发明可用于治疗由链球菌、大肠杆菌、沙门氏菌、葡萄球菌、克雷伯菌、莫拉克斯氏菌、嗜血杆菌和耶尔森菌引起的细菌感染。属于本发明范围内的细菌感染的示例包括但不限于鼠疫、败血症、流行性斑疹伤寒、食物中毒、破伤风、猩红热、百日咳、白喉等疾病。属于本发明范围内的病毒感染的示例包括但不限于例如水痘和带状疱疹、艾滋病、流感、天花和儿童疾病(例如麻疹、风疹、腮腺炎、急性脊髓前角灰质炎等疾病。本发明可用于治疗由曼氏血吸虫、粉尘螨(*Dermatofagoides farinae*)引起的原生动物和寄生虫感染,及疟原虫诱导的疟疾。本发明范围内的朊病毒感染的示例包括但不限于牛海绵状脑病(BSE)、克雅氏病和库鲁病、登革热、出血热等疾病。

[0163] 炎症性疾病,包括但不限于急性期反应、局部和全身性炎症以及由无论其类型、病因或发病机制的其他疾病以及由本申请中规定的炎症性疾病引起的炎症。

[0164] 损伤:在本申请中,术语“损伤”包括但不限于多发性创伤、头部创伤、肺部损伤、外部、内部和手术伤口。

[0165] 免疫学疾病,包括但不限于感觉过敏、自身免疫性疾病、移植中的移植排斥、移植毒性、肉芽肿性炎症、组织重塑、重症肌无力、免疫抑制、免疫复合物病、抗体产生过多和过少、血管炎、移植物功能延迟、狼疮等。

[0166] 癌症,包括但不限于实体瘤癌症,包括乳腺癌、肺癌(非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、前列腺癌、口腔和咽(唇、舌、口、咽)癌、食道癌、胃癌、小肠癌、大肠癌、结肠癌、直肠癌、胆囊癌和胆道癌、胰腺癌、喉癌、肺癌、骨癌、骨肉瘤、结缔组织癌、皮肤癌(包括卡波西综合征)、黑色素瘤和皮肤转移癌、表皮样癌、基底细胞癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、睾丸癌、膀胱、输尿管和尿道癌症、肾癌、眼癌、大脑和中枢神经系统癌症、脑假瘤、肉瘤、肉样瘤、甲状腺癌和其他内分泌腺癌(包括但不限于类癌瘤)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、血液系统恶性肿瘤,包括白血病,淋巴瘤,包括淋巴细胞性、粒细胞性和单核细胞性淋巴瘤,肿瘤侵袭、转移、腹水、肿瘤生长和血管生成。

[0167] 遗传性疾病,包括但不限于遗传性血管性水肿和血管神经性水肿、软骨钙质沉着症、亨廷顿病、粘稠液阻塞症等疾病。

[0168] 本文所用的水肿包括但不限于全身性水肿以及由炎症引起的水肿、因子XII缺乏引起的水肿、其他药物如药物引起的血管性水肿,包括但不限于血管紧张素转换酶抑制剂引起的血管性水肿、感染、烧伤、损伤、创伤、冻伤、手术、扭伤、骨折、暴露于高海拔(例如,高海拔肺水肿(HAPE)和高海拔脑水肿(HACE))、遗传性、自身免疫性和其他疾病和病症,特别是但不限于本申请中规定的那些疾病,压力引起的肠道水肿(明显肿胀)。已知形式的血管性水肿(AE)包括遗传性血管性水肿(HAE)、获得性血管性水肿(AAE)、缓激肽介导的非组胺能特发性血管性水肿、过敏性血管性水肿和药物诱导的血管性水肿。HAE可以是任何类型,包括I型HAE、II型HAE或III型HAE。

[0169] 毛细血管渗漏综合征,包括但不限于败血症、烧伤、过敏、药物/毒素诱导疾病、器官移植和IL-2细胞因子治疗中的全身性毛细血管渗漏综合征。

[0170] 在另一个优选的实施方案中,骨架片、特别是根据本文公开的任一优选实施方案所述的缓释骨架片用于治疗AE,包括HAE、AAE、缓激肽介导的非组胺能特发性AE、过敏性AE和药物诱导的AE。AE是皮肤或粘膜下皮肤和组织下层肿胀的区域。面部、嘴唇、舌头、四肢、生殖器、胃肠道粘膜、泌尿生殖器区域和气道可能出现使人衰弱且经常疼痛的肿胀。这通常与荨麻疹有关,荨麻疹是上层皮肤内的肿胀。其特征是反复出现肿胀,通常在几分钟到几小时内发作。无法预测下一次血管性水肿发生的时间和地点。患者可能每月发作一次,但也有患者每周发作或每年仅发作一两次。

[0171] 在一些优选的实施方案中,骨架片、特别是根据本文公开的任一优选实施方案所述的缓释骨架片用于治疗任何类型的HAE,包括I型HAE、II型HAE或III型HAE,优选I型HAE或II型HAE。HAE是一种严重肿胀反复发作的疾病。肿胀通常影响手臂、腿部、面部、肠道以及气道。如果肠道受到影响,可能会出现腹痛和呕吐。气道肿胀可能导致支气管阻塞和呼吸困难。急性发作通常持续数天,HAE患者的发作频率约为每两周一次。

[0172] 骨架片在AE、包括遗传性血管性水肿 (HAE) 和获得性血管性水肿 (AAE)、特别是I型HAE或II型HAE的慢性治疗中特别有利。如前所述,它对患者友好,因为它只需要每天服用一剂或者每天只服用两剂。鉴于缓释特性对pH变化和食物存在的稳健性,这些组合物适合数月甚至数年的长期治疗。因此,其中一个优选实施方案涉及骨架片、特别是根据本文公开的任一优选实施方案所述的缓释骨架片用于遗传性血管性水肿的慢性治疗的用途,其中慢性治疗优选在至少一个月内进行。如前所述,慢性治疗也可以在至少3个月或至少一年内进行。进一步优选的是使用包括每天一次或每天两次施用骨架片的给药方案的慢性治疗。

[0173] 换句话说,对于式(1)的BK B2受体拮抗剂,本文所述的骨架片设计能够实现延长释放特征,其允许更长的给药间隔,这提高了患者友好性,使患者更好地遵守规定的给药方案,从而改善治疗结果。

[0174] 同样,为避免疑义,相应的治疗持续时间不要求在整个治疗过程中使用相同的给药方案。例如,如果每日一次的给药不足以治疗特定受试者,则方案可以切换为每日两次给药。替代地,在慢性治疗中,每次给药的BK B2受体拮抗剂的剂量可以增加。

[0175] 本发明的其他方面、实施方案、可选的特征和优选将在示例和权利要求的基础上清楚。

[0176] 其它定义

[0177] 为清楚起见,给出了说明书和权利要求中所用术语的一些其它定义。除非上下文要求不同的含义,否则应使用这些定义来确定相应表述的含义。

[0178] 术语“一”并不排除复数,即单数形式“一”、“这”应理解为包括复数对象,除非上下文明确指示或另有要求。换言之,本发明的单数特征或限制都应包括相应的复数特征或限制,反之亦然,除非另外明确规定或上下文明确暗示。因此,除非另外定义,否则术语“一”、“这”和“至少一个”或“一个或多个”具有相同含义。例如,“一种成分”包括各种成分的混合物等。

[0179] 术语“大约”或“约”将补偿制药工业中允许的和药物产品中固有的变化性,例如由于制造变化和/或时间引起产品降解而导致的含量差异。该术语允许任何变化,在药物实践中,这些变化将允许评估的产品在受试者中视为与所述产品的所述强度具有生物等效性。

[0180] 术语“活性剂”、“治疗剂”、“活性药物成分(API)”、“活性成分”、“药物”、“生物活性剂”是同义词,指的是对不期望的疾病具有药物活性的化合物或化合物组合。

[0181] 术语“组合物”是指任何类型的组合物,其中可以加入特定的成分,可选地与任何其他成分一起加入。

[0182] 在本发明中,“药物组合物”应理解为技术上适合作为药物向受试者(例如人类患者)施用的组合物。其成分、配制和加工符合一般药物标准,例如FDA、PMDA和EMA等监管机构发布的官方药典或指南中可能定义的标准。在一个优选实施方案中,组合物适于口服给药,这意味着例如所使用的赋形剂,包括其品级和用量,对于口服使用、特别是对于人类受试者的口服给药是安全和可接受的。

[0183] 本文所用的“缓释组合物”是指表现出活性成分缓释的适于口服给药的任何药物组合物或制剂。缓释也可称为缓慢释放、控释或持续释放,这些仅仅是几个替代表达,但并不限于这些。

[0184] 术语“化合物”是指一种化学物质,它是由具有基本相同化学结构和性质的分子组

成的材料。对于小分子化合物,分子在其原子组成和结构构型方面通常是相同的。对于大分子或聚合物化合物,化合物的分子高度相似,但并非所有分子都必须相同。

[0185] 术语“包含”以及类似表达应在开放和包容的意义上解释为“包括但不限于”。

[0186] 与属性或数值相关的术语“基本上”、“大约”、“近似”、“大体上”等包括精确属性或精确数值,以及通常认为属于相关技术领域可接受的正常范围或变化的任何属性或数值。例如,“基本上无水”指组合物中不含有意添加的水,但不排除残留水分的存在。

[0187] 术语“基本上由……组成”是指除所列成分外没有添加其他成分的组合物或剂型。然而,可能存在非常少量的其他材料,例如材料固有杂质,或赋形剂供应商添加的少量添加剂。此外,当提及例如“基本上由A、B、C和可选地D组成”时,指的是除A、B、C和D之外,没有添加其他组分到组合物或剂型中,其中D是所述组合物或剂型的可选的(即非强制性的)组分。

[0188] 术语“基本上不含”是指含有少于功能量的相应成分的组合物,通常少于1重量%、优选少于0.1重量%或甚至0.01重量%,并且包括0重量%的相应成分。

[0189] 以下示例进一步说明了本发明的一些方面,但不应将其理解为限制本发明的范围。

[0190] 示例

[0191] 式(1)的化合物如W0 2019/101906中所述制备,必要时符合良好生产规范(GMP)规定。

[0192] 示例6中报告的研究根据相应的方案、人用药品技术要求国际协调会(ICH)的现行药品临床试验管理规范(GCP)指南以及开展临床试验的适用监管和国家特定政府规则(包括关于保护受试者和知情同意的规则以及透明性要求)进行。在研究开始前,机构审查委员会(IRB)或独立伦理委员会(IEC)审查并批准了所有试验方案、研究人员的合适性、设施和方法以及用于获得和记录试验受试者知情同意书的材料。对于这项研究,根据指令2003/94/EC附录13,由有资质的人员对研究药物、即式(1)化合物最终放行;研究药物标签包含符合适用监管要求的信息。根据GMP实践指南、国际协调会议(ICH)、药品临床试验管理规范(GCP)和适用的当地法律/法规,试验药物在临床场所由药剂师负责包装、贴标签和放行。

[0193] 示例1:通过真空熔融压制制备的固体分散体

[0194] 通过真空熔融压制制备了两种固体分散体组合物。第一种组合物称为HME1,由40重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺、58.5重量%的共聚维酮(Kollidon® VA64)和1.5重量%的泊洛沙姆188组成。第二种组合物称为HME2,由20重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和80重量%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AQOAT® AS-MMP)组成。

[0195] 活性成分(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺以粉末形式的结晶一水合物提供。将实测量的活性成分和载体在振动混合器(Turbula®)中混合4分钟。

[0196] 随后,将实测量的粉末混合物转移到配备有圆盘成型工具(Meltrep Disc Tool)的实验室规模的真空压制成型装置(VCM Meltrep)中,并在-1.0巴的真空下成型为圆盘。对于HME1,真空压制成型在200℃的温度下进行,加热时间为5分钟,冷却时间为2分钟,冷却

空气压力为2.5巴。对于HME2,真空压制成型在180℃的温度下进行,加热时间为5分钟,冷却时间为5分钟,冷却空气压力为3.0巴。采用这两种组合物,获得了透明的淡黄色圆盘。

[0197] 用研钵和研杵压碎圆盘用于进一步评估。首先,通过HPLC分析证实了药物含量在理论量的90%至110%范围内。此外,通过差示扫描量热法(DSC)和X射线粉末衍射(XRPD,也称为粉末X射线衍射或PXRD)评估了药物物质的结晶状态。DSC热谱图没有显示活性成分熔点(约111℃),只能观察到聚合物的T_g。XRPD分析表明没有残留结晶度。因此,可以得出结论,这些样品代表包含仅无定形、完全溶解状态的活性成分的固体分散体。

[0198] 示例2:通过喷雾干燥制备的固体分散体

[0199] 通过喷雾干燥制备了四种固体分散体组合物,命名为SDD1至SDD4,每种组合物由25重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和25重量%的载体聚合物组成。SDD1的载体聚合物是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AQOAT®AS-MMP)、SDD2的是2910USP型羟丙甲纤维素(Methocel®E3)、SDD3的是共聚维酮(Kollidon®VA64),SDD4的是聚维酮K-30。

[0200] 对于每种组合物,将实测量的活性成分和相应的载体聚合物溶解在二氯甲烷(DCM)和甲醇(比例4:1(w/w))的混合物中。然后利用实验室规模的喷雾干燥器(Büchi B290)使用下表1中列出的参数进行喷雾干燥。

[0201] 表1

	参数	值
	喷嘴	2-流体喷嘴, 1.5 毫米盖, 0.7 毫米喷头
	玻璃器皿	高效旋风分离器
	雾化空气流速	40 L/min
[0202]	溶液进料	7-12 g/min
	进口温度	57-58℃
	出口温度	35-36℃
	风机(抽风机)	100%
	洗液	DCM/甲醇(4: 1 v/v)

[0203] 喷雾干燥过程产生的粉末收集并经过二次干燥步骤,在40℃和-26.5mm Hg的真空下真空干燥20小时。

[0204] 使用调制差示扫描量热法(mDSC)、XRPD和热重分析(也称为热解重量分析,TGA)对所获得的样品进行评估。XRPD和mDSC数据均证实,四个样品都是无定形的且不含任何可检测的结晶的材料。TGA热谱图显示SDD4样品的重量损失步骤的斜率出现拐点,表明样品中留下了少量残留溶剂。总体而言,所有样品都证实代表均匀的固体分散体,其包含无定形形式且完全溶解在载体聚合物中的活性成分。

[0205] 喷雾干燥的固体分散体SSD1至SSD4的样品在高温(40℃)下储存,并在三周后通过XRPD重新测试。结果,所有样品都是无定形的且不含结晶的成分。

[0206] 示例3:通过热熔挤出制备的固体分散体

[0207] 采用与基本上由20重量%的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺和80

重量%的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AQOAT®AS-MMP)组成的HME2(见示例1)相同的组合物,通过热熔挤出制备固体分散体。将包含结晶的活性成分和载体聚合物的粉末共混物筛分通过孔径宽度500 μm 的筛子。然后使用配备1.5mm模头的双螺杆挤出机(Leistritz ZSE 12HP-PH)挤出共混物。捏合区的最高温度是145至165 $^{\circ}\text{C}$,但模头区的温度设定为200 $^{\circ}\text{C}$ 。获得略带棕色的透明挤出物,并用造粒机造粒。随后,使用锤磨机分两级研磨颗粒,第一级的筛孔尺寸为1000 μm ,第二级的筛孔尺寸为400 μm ,研磨速度为6500rpm。然后,通过激光衍射(Mastersizer®)对粒径分布进行表征。对于两个研磨批次,平均粒径D50分别为262.3 μm 和249.1 μm 。在筛分分析中,发现分别有66.2重量%和61.7重量%的研磨颗粒处于180 μm 至355 μm 的粒度级中。

[0208] 将HME2固体分散体样品储存在高温(40 $^{\circ}\text{C}$)下,以测试其化学和物理稳定性。通过HPLC对药物含量和杂质进行定量。采用XRPD检测结晶状态的变化(如果有的话)。测试结果提供在下表2中。它们表明,固体分散体中的活性成分具有高的化学稳定性,并且保持无定形形式。

[0209] 表2

	时间	开始	3 个月	6 个月	6 个月
	温度	-	40 $^{\circ}\text{C}$	25 $^{\circ}\text{C}$	40 $^{\circ}\text{C}$
[0210]	测定*(重量%)	98.5	99.5	98.4	98.3
	总杂质(重量%)	0.85	0.89	0.94	0.93
	结晶度	无	无	无	无

[0211] *100%是指样品中API的理论含量。

[0212] 示例4:包含微粉化活性成分的骨架片

[0213] 在喷磨机中,使用氮气作为工艺气体,在研磨室约30psi和文丘里喷射器约60psi的气体进料压力下,将约2.9kg结晶的(S)-N-(1-氘代-1-(3-氯-5-氟-2-((2-甲基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)喹啉-8-基氧基)甲基)苯基)乙基)-2-(二氟甲氧基)乙酰胺一水合物微粉化。得到微粉化粉末,根据激光衍射测量,其粒径分布特征在于D50为5.66 μm ,D90为11.70 μm ,D10为1.40 μm 。粉末的比表面积为2.19 m^2/g 。

[0214] 在下一步中,制备五种不同类型的掺入微粉化API的缓释骨架片。这些片剂的成分提供在下表3中。在实验室规模的单冲药物压片机(Kilian Styl'One Evolution)上,使用0.8至2.3kN的预压制力和13至25kN的主压制力,将相应粉末混合物压制得到片剂。在所有情况下,都获得了平均抗碎性超过100N的片剂。

[0215] 表3

	每片的成分(mg)	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5
	微粉化 API	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	羟丙甲纤维素 2208 型(Methocel™ K15MCR)	85.0	85.0	50.0	50.0	-
[0216]	羟丙甲纤维素 22 型(Methocel™ K100M DC2)	-	-	-	-	50.0
	富马酸 USP	120.0	-	-	20.0	20.0
	乳糖一水合物(Tabletose® 80)	85.0	85.0	50.0	50.0	50.0
	微晶纤维素(Avicel® PH-102)	-	60.0	33.75	23.75	23.75

[0217]	二水合磷酸氢钙(Emcompress®)	-	60.0	33.75	23.75	23.75
	聚维酮(Plasdone® K-29/32)	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	胶体二氧化硅(Aerosil® 200)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	硬脂酸镁(Ligamed® MF-2)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	总片剂重量(mg)	330.0	330.0	200.0	200.0	200.0

[0218] 通过体外溶出测试,发现所有片剂制剂都表现出活性成分的缓释,药物释放持续时间超过12小时。

[0219] 示例5:包含固体分散体的骨架片

[0220] 如示例3所述制备固体分散体组合物HME2,并将其掺入到组成如表4所示的两种骨架片制剂(5.1和5.2)中。

[0221] 表4

骨架片制剂	5.1		5.2	
	20 mg API		40 mg API	
成分(每单位)	[mg]	[重量%]	[mg]	[重量%]
HME2	100.00	27.78	200.00	31.25
羟丙甲纤维素 2208 型 (Methocel™ K100LV DC2)	95.00	26.39	-	-
羟丙甲纤维素 2910 型 (Methocel™ E4M)	-	-	150.00	23.44
羟丙甲纤维素 2208 型 (Methocel™ K100M DC2)	-	-	40.00	6.25
[0222] 微晶纤维素 (Avicel® PH-102)	80.00	22.22	120.00	18.75
二水合磷酸氢钙 (Emcompress®)	80.00	22.22	120.00	18.75
胶体二氧化硅 (Aerosil® 200)	2.00	0.56	4.00	0.63
硬脂酸镁 (Ligamed® MF-2)	3.00	0.83	6.00	0.94
总计	360.00	100.00	640.00	100.00

[0223] 如上详细所述,这些制剂中的羟丙甲纤维素代表亲水性骨架形成聚合物。微晶纤维素和二水合磷酸氢钙用作片剂填料,胶体二氧化硅主要用作助流剂,硬脂酸镁主要用作润滑剂。

[0224] 将称重的原料在桶混机(Turbula®2F)中在几个后续步骤中混合:首先,将研磨的挤出物、填料和亲水性骨架形成聚合物混合,然后加入助流剂并混合,最后加入润滑剂并混合。使用15kN至40kN的主压制力,在实验室规模的单冲药物压片机(Kilian Styl'One Evolution)上将所得粉末混合物压制成白色至灰白色椭圆形、双凸带褐色斑点的片剂(17mm××7.2mm)。片剂的平均厚度位约5.7mm,平均抗碎性为约110N至170N,脆碎度为约0.2重量%至0.7重量%。测定(HPLC-UV)表明,药物含量在标记含量的90%至110%的可接受范围内。总杂质低于1%。

[0225] 根据欧洲药典2.9.3/美国药典<711>,使用装置II (桨装置)通过溶出测试对样品5.1和5.2片剂的药物释放特性进行了表征。溶出介质为1000mL USP磷酸盐缓冲液,pH 6.8,含0.3% (w/v) 十二烷基硫酸钠。桨的转速设定为100rpm。采用日本沉降篮防止药片漂浮。每隔一段时间取出样品,并通过HPLC对其API浓度进行分析,由此计算药物的溶出量。溶出特性如表5所示。

[0226] 表5

	骨架片制剂	5.1 20 mg API	5.2 40 mg API
	取样时间(分钟)	溶出的 API	溶出的 API
[0227]	0	0.0 %	0.0 %
	60	14.5 %	18.0 %
	120	25.4 %	24.2 %
	180	35.4 %	30.3 %
	240	44.4 %	36.7 %
	360	60.8 %	50.4 %
	480	75.9 %	63.9 %
	600	90.5 %	76.1 %
	720	99.1 %	89.1 %
	840	103.4 %	93.9 %
	960	104.3 %	98.4 %
	1080	103.9 %	100.5 %
	1200	104.0 %	102.3 %
	1320	104.0 %	102.3 %
	1440	104.4 %	103.1 %

[0228] 如测试结果所示,包含式(1)的BK B2受体拮抗剂的固体分散体的骨架片能够在长时间内、例如约12小时或甚至更长时间内实现活性成分的缓释。骨架片5.1在体外表现出比片剂5.2更陡峭的溶出曲线。

[0229] 示例6:人体PK研究

[0230] 在一项临床I期研究中,在禁食和进食(HCHF膳食)条件下,评估了单次给药后骨架片5.1和5.2的基本药代动力学特性,并将其与常释胶囊进行了比较。这项研究设计为随机五期交叉研究,有10名健康志愿者。表6列出了研究中得到的关键PK参数。

[0231] 表6

	参数	5.1 禁食	5.2 禁食	SMEDDS (禁食)	5.1 (进食)	5.2 (进食)
[0232]	C _{max} (平均)[ng/mL]	89.8	111	272	128	160
	-C _{max} 的 SD[ng/mL]	31.8	46.1	130	50.1	76.8
	-C _{max} 的 CV[%]	35.4	41.5	47.8	39.1	48.1
	C _{24h} (平均)[ng/mL]	9.1	40.3	3.7	9.4	35.4
	-C _{24h} 的 SD[ng/mL]	6.9	25.5	4.2	8.3	36.1
	-C _{24h} 的 CV(%)	76.0	63.3	112.2	88.3	101.9
[0233]	t _{max} (中值)[h]	4.0	9.0	1.0	6.0	11.0
	AUC _{0-24h} (平均)[ng*h/mL]	753	1427	896	941	1586
	-AUC _{0-24h} 的 SD[ng*h/mL]	314	644	510	565	795
	-AUC _{0-24h} 的 CV[%]	41.7	45.1	56.9	55.2	50.2
	AUC _{inf} (平均)[ng*h/mL]	867	1896	937	1028	1955
	-AUC _{inf} 的 SD[ng*h/mL]	408	899	556	572	1209
	-AUC _{inf} 的 CV[%]	47.0	47.4	59.3	55.6	61.9

[0234] 数据表明,如t_{max}值所示,骨架片制剂在体内表现出缓释特性。与样品5.1(见示例5)相比,样品5.2,其在体外释放活性成分的时间更长,还导致体内t_{max}的延迟,在禁食和进食条件下。非常值得注意的是,骨架片整体药物暴露表现为常释制剂(参见AUC值),从其可以得出结论,尽管其物理性质不利,但活性成分即使从肠道的更远端区域也能可靠地释放和吸收。

[0235] 图1至图3示出了相应制剂的平均血浆浓度随时间的曲线:图1描述了空腹状态给药后的血浆曲线,而图2和图3分别示出了骨架片5.1(图2)和骨架片5.2(图3)在进食状态vs空腹状态下给药后的血浆曲线。随后的模拟研究证实了两种测试的骨架片制剂的PK特性对于使用每日一次或每日两次给药方案开展连续治疗的有用性。SMEDDS制剂是指含有活性成分的常释软明胶胶囊,配制为自微乳化药物递送系统(SMEDDS),通过该系统施用剂量20mg的API作为对照。

[0236] 示例7:薄膜包衣骨架片

[0237] 使用包含以下成分的预混物的水分散体对样品5.1和5.2(见示例5)的片剂进行薄膜包衣,百分数基于薄膜成分的总重量:羟丙基纤维素(7.00重量%)、羟丙甲纤维素(60.00重量%)、MCC(15重量%)、氧化铁黄(10.00重量%)和甘油(8.00重量%)。包衣过程在多孔锅式包衣机(Manesty XL 01Lab)中进行,进口温度为50-55℃,出口温度为40-45℃,使用1000毫巴的雾化空气压力、10-30g/min的喷雾速率和350m³/h的进口空气量。进行喷雾,直到片剂芯的重量增加5重量%。在使用相同程序的其他批次中,片剂包衣含20重量%的微晶纤维素(MCC)和5重量%的氧化铁黄。除了包衣引起的轻微时滞外,包衣片剂具有与无包衣片剂芯基本相同的缓释特性,时滞与整体缓释特性无关。

[0238] 示例8:含固体分散体的骨架片

[0239] 如示例3所述制备其他批次的固体分散体组合物HME2,不同之处在于,在某些批次中,研磨颗粒的最后阶段采用200μm的筛孔尺寸,这导致平均粒径D50为约100μm;对于某些

片剂,挤出物通过喷射研磨(而不是使用锤磨机)研磨至平均粒径D50分别为约50 μm 和约10 μm 。将研磨的挤出物掺入到剂量强度为1mg至50mg的各骨架片制剂中。骨架片组合物见表7至9。

[0240] 在这种情况下,平均粒径D50约200 μm 或 $\sim 200\mu\text{m}$ 应理解为通过筛分分析重量地测定的相应粒径分布的中值在125 μm 至250 μm 之间。换句话说,超过50重量%的研磨颗粒通过孔径宽度250 μm 的筛网,而不到50重量%的颗粒通过孔径宽度125 μm 的筛网。同样,平均粒径D50约100 μm 或 $\sim 100\mu\text{m}$ 应理解为通过筛分分析重量地测定的粒径分布的中值在63 μm 至125 μm 之间,超过50重量%的研磨颗粒通过孔径宽度125 μm 的筛网,而小于50重量%的颗粒通过孔径宽度63 μm 的筛网。平均粒径D50约50 μm 或 $\sim 50\mu\text{m}$ 应理解为通过激光衍射(如Beckman Coulter的粒度分析仪LS13 320XR)测定的D50的平均值为约 $50 \pm 25\mu\text{m}$,平均粒径D50约10 μm 或 $\sim 10\mu\text{m}$ 应理解为激光衍射测定的D50的平均值为约 $10 \pm 5\mu\text{m}$ 。

[0241] 除其他外,这些骨架片制剂提供了含有式(1)的化合物的缓释骨架的进一步示例,缓释骨架由单个品级的羟丙甲纤维素聚合物、特别是高粘度品级的羟丙甲纤维素2208型聚合物(如MethocelTMK100M DC2或MethocelTMK 100M Premium)形成;或由羟丙甲纤维素聚合物的组合、如羟丙甲纤维素2208型和羟丙甲纤维素2910型的组合形成;例如高粘性品级的羟丙甲纤维素2208型与高粘度品级或低粘度品级的羟丙甲纤维素2910型(如MethocelTME4M)组合形成。

[0242] 骨架片制剂还提供了可用于改变片剂物理性质的其它赋形剂的示例,如聚乙二醇、特殊低粘度品级的羟丙纤维素或羟丙甲纤维素或酸不溶性聚合物,如HPMCAS。

[0243] 此外,示例示出了片剂填料(或填料粘合剂)(如MCC)和助流剂(如胶体二氧化硅)如何一起由多功能赋形剂(在这种情况下是硅化MCC)替代。

[0244] 表7

[0245]	片剂制剂	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5
	API 剂量强度[mg]	40	40	40	40	40
	片剂重量[mg]	640	640	640	640	640
	片剂尺寸[mm]	16.6×7.2	16.6×7.2	16.6×7.2	16.6×7.2	16.6×7.2
	HME2 的 D50[μm]	~200	~100	~100	~100	~100
	成分[重量%]					
	HME2	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25
	羟丙甲纤维素 2910 型 (Methocel™ E4M)	23.44	23.44	23.44	23.44	23.44
	羟丙甲纤维素 2208 型 (Methocel™ K100M Premium)	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25
	羟丙甲纤维素 2910 型 (BonuCel® D 5 H)	5.00				5.00
	羟丙纤维素(HPC-SSL)		5.00			
	聚乙二醇 6000			5.00		
	HPMCAS(Aqoat-AS-MMP)				5.00	
	MCC(Avicel® PH-102)	14.22	14.22	14.22	14.22	
	MCC(Vivapur® 105)	6.25	6.25	6.25	6.25	20.47
	硅化 MCC (Prosolv® SMCC 50)					
	二水合磷酸氢钙 (Emcompress®)	12.66	12.66	12.66	12.66	12.66
	胶体二氧化硅 (Aerosil® 200)	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63
	硬脂酸镁(Ligamed® MF-2)	0.31	0.31	0.31	0.31	0.31
	总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0246] 表8

	片剂	7.6	7.7	7.8	7.9	7.10
	API 剂量强度[mg]	40	40	40	20	20
	片剂重量[mg]	640	640	640	540	320
	片剂尺寸[mm]	16.6×7.2	16.6×7.2	16.6×7.2	16.6×7.2	13.5×6.5
	HME2 的 D50[μm]	~100	~50	~10	~200	~200
[0247]	成分[重量%]					
	HME2	31.25	31.25	31.25	18.52	31.25
	羟丙甲纤维素 2910 型 (Methocel™ E4M)	23.44	23.44	23.44	27.78	23.44
	羟丙甲纤维素 2208 型 (Methocel™ K100M Premium)	6.25	6.25	6.25	7.41	6.25
	羟丙甲纤维素 2910 型 (BonuCel® D 5 H)	5.00	5.00	5.00		
	羟丙纤维素(HPC-SSL)					
	聚乙二醇 6000					
	HPMCAS(Aqoat®-AS-MMP)					
	MCC(Avicel® PH-102)		14.22	14.22	22.41	18.91
	MCC(Vivapur® 105)		6.25	6.25		
	硅化 MCC(Prosolv® SMCC 50)	20.78				
	二水合磷酸氢钙 (Emcompress®)	12.66	12.66	12.66	22.41	18.91
	胶体二氧化硅(Aerosil® 200)	0.31	0.63	0.63	0.74	0.63
	硬脂酸镁(Ligamed® MF-2)	0.31	0.31	0.31	0.74	0.63
	总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0248] 表9

	片剂	7.11	7.12	7.13	7.14	7.15	7.16
	API 剂量强度[mg]	20	20	30	50	1	20
	片剂重量[mg]	320	320	590	690	25	425
	片剂尺寸[mm]	13.5×6.5	13.5×6.5	16.6×7.2	16.6×7.2	3.0*	14×7
	HME2 的 D50[μm]	~200	~200	~200	~200	~100	~100
[0249]	成分[重量%]						
	HME2	31.25	31.25	25.42	36.23	20.00	23.53
	羟丙甲纤维素 2910 型 (Methocel™ E4M)	6.25		25.42	21.74		
	羟丙甲纤维素 2208 型 (Methocel™ K100M Premium)	23.44	29.69	6.78	5.80	32.00	35.29
	羟丙甲纤维素 2910 型 (BonuCel® D 5 H)						

[0250]	羟丙纤维素(HPC-SSL)					
	聚乙二醇 6000					
	HPMCAS(Aqoat®-AS-MMP)					
	MCC(Avicel® PH-102)	18.91	18.91	20.51	17.54	20.00
	MCC(Vivapur® 105)				22.00	
	硅化 MCC					
	(Prosolv® SMCC 50)					
	二水合磷酸氢钙	18.91	18.91	20.51	17.54	22.00
	(Emcompress®)					
	胶体二氧化硅(Aerosil® 200)	0.63	0.63	0.68	0.58	1.00
	硬脂酸镁(Ligamed® MF-2)	0.63	0.63	0.68	0.58	1.00
	滑石粉				2.00	
	总计	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

[0251] *圆形片剂的直径

[0252] 使用溶出测试装置(也称为“压力测试仪”或“溶出压力测试仪”)测试了几种样品制剂的体外药物释放特性,如G.Garbacz et al.,Expert Opin.Drug Deliv.vol.7,2010, pages 1251-1261所述。简而言之,装置包括一个带溶出容器的中心装置,其中容纳了由不锈钢丝网制造的球形探针室,用于固定测试样。每个室有一个底部,通过衬套和喷嘴拧入到中心管状轴中。在工作模式下,中心管放置在装置的甲板上,距离对称平面上一系列标准溶出容器的顶部边缘约3毫米。每个探针室在单独的容器中操作。在一端,中心轴本身连接到压力调节装置,在另一端,连接步进电机。压力波由位于探针室内的气球的周期性膨胀和收缩产生。这些通过阀门的同步切换控制,压力可以通过减压装置调节。中心轴由步进电机驱动,步进电机可编程,以将探针室定位到溶出容器内部和外部,从而浸入到介质中或与空气接触。通过单独的桨式搅拌器(通常以200rpm操作)混合溶出介质(通常为1160mL)。

[0253] 使用该装置开展两个不同的压力溶出测试程序,简要概述为下文的“方法1”和“方法2”。在这两种方案中,根据USP,pH 1.8、不含胃蛋白酶的模拟胃液(SGF)用作胃期的溶出介质,pH 6.8的改良禁食状态模拟肠液(mFaSSIF)用作肠转运期的溶出介质。

[0254] 表10中描述的方法1旨在模拟在相对低的胃肠动力条件下的禁食状态下的药物给药,而方法2模拟在高肠动力或增强压力条件下的禁食状态下的给药。方法2与方法1的不同之处在于,结肠期在7小时包括其它的搅拌和压力事件(两个200毫巴的压力波,以50rpm转30秒)。此外,在0.75、1.25、1.75、2.25、2.75、3.25、3.75、4.25、4.75、5.25、5.75、6.25、6.75、7.25、7.75、8.25、8.75、9.25、9.75、10.25、10.75、11.25、11.75、12.5、13.5、14.5、15.5、16.5、17.5、18.5、19.5、20.5、21.5、22.5和23.5小时发生了其它搅拌事件,在1.5、2.5、3.5、4.5、5.5、6.5、7.5、8.5、9.5、10.5、11.5、13、14、15、17、18、19、21、22和23小时发生了其它轻微的压力事件(一个150毫巴的压力波及以50rpm转30秒)。

[0255] 每60分钟至24小时通过PE过滤器(1μm孔径)将溶出介质样品放入HPLC小瓶中。随后,通过HPLC测定药物物质的浓度。

[0256] 表10

[0257]	分期	时间	介质	搅拌/压力
	胃期	0.0-0.5 h	SGF pH1.8	无
[0258]	胃排空期	0.5h 时	SGF pH1.8	300 毫巴的三个压力波 以 100rpm 转 60 秒
	小肠期	0.5-5.0 h	mFaSSIF pH 6.8 4 小时时完全更换	在 1、2 和 3h 时： 150 毫巴的一个压力波 以 50 rpm 转 30 秒
	回盲肠转运期	5.0h 时	mFaSSIF pH 6.8	200 毫巴的两个压力波 以 50rpm 转 30 秒
	结肠期	5.0-24.0 h	mFaSSIF pH 6.8 8 小时和 12 小时时 完全更换	在 9、12、16、20 和 24h 时： 200 毫巴的两个压力波 以 50rpm 转 30 秒

[0259] 测试结果如表11和表12所示。表11中提供的结果通过方法1获得,而表12中的结果通过方法2获得。

[0260] 表11

[0261]	片剂	7.9	7.10	7.11	7.12	7.13	7.14
	t[h]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	1	0.8	0.6	1.2	1.2	2.9	2.5
	2	3.7	3.5	3.5	4.4	7.5	5.7
	3	7.5	7.7	7.2	8.4	12.0	10.0
	6	20.2	29.8	23.3	24.8	31.9	25.9
	9	28.0	40.0	31.8	32.9	40.2	33.3
	12	40.1	58.9	49.2	48.8	49.5	43.3
	18	69.4	94.8	82.8	80.8	82.9	68.2
	24	92.4	99.9	101.5	99.1	109.0	82.2

[0262] 注:每个值代表三个测试片剂的平均值。

[0263] 表12

	片剂	7.1a 芯	7.1a 包衣	7.1b 包衣	7.1b 包衣	7.1c 芯	7.1c 包衣
	t[h]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
[0264]	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	1	0.4	0.4	1.1	1.1	1.7	1.2
	2	2.8	2.4	5.2	5.1	5.5	5.1
	3	6.8	5.9	10.6	10.3	9.8	10.4
	6	24.3	23.4	29.0	28.6	25.7	25.9
	9	38.5	36.8	42.0	42.3	38.2	39.0
[0265]	12	53.9	52.3	58.9	59.4	52.2	54.6
	18	76.5	76.4	79.8	80.0	75.0	77.2
	24	95.3	95.8	94.3	94.5	93.9	95.8

[0266] 注：每个值代表四个或五个测试片剂的平均值。7.1a、7.1b和7.1c是同一骨架片制剂7.1的不同批次。

[0267] 结果清楚地表明，测试的骨架片都适合作为该活性成分的口服递送缓释制剂，其中希望的释放发生在很长一段时间内，即12小时或甚至长达24小时内。表12中所示的比较结果进一步表明，骨架的设计和组成决定了释放速率，包衣对整体释放特性的影响可以忽略不计。

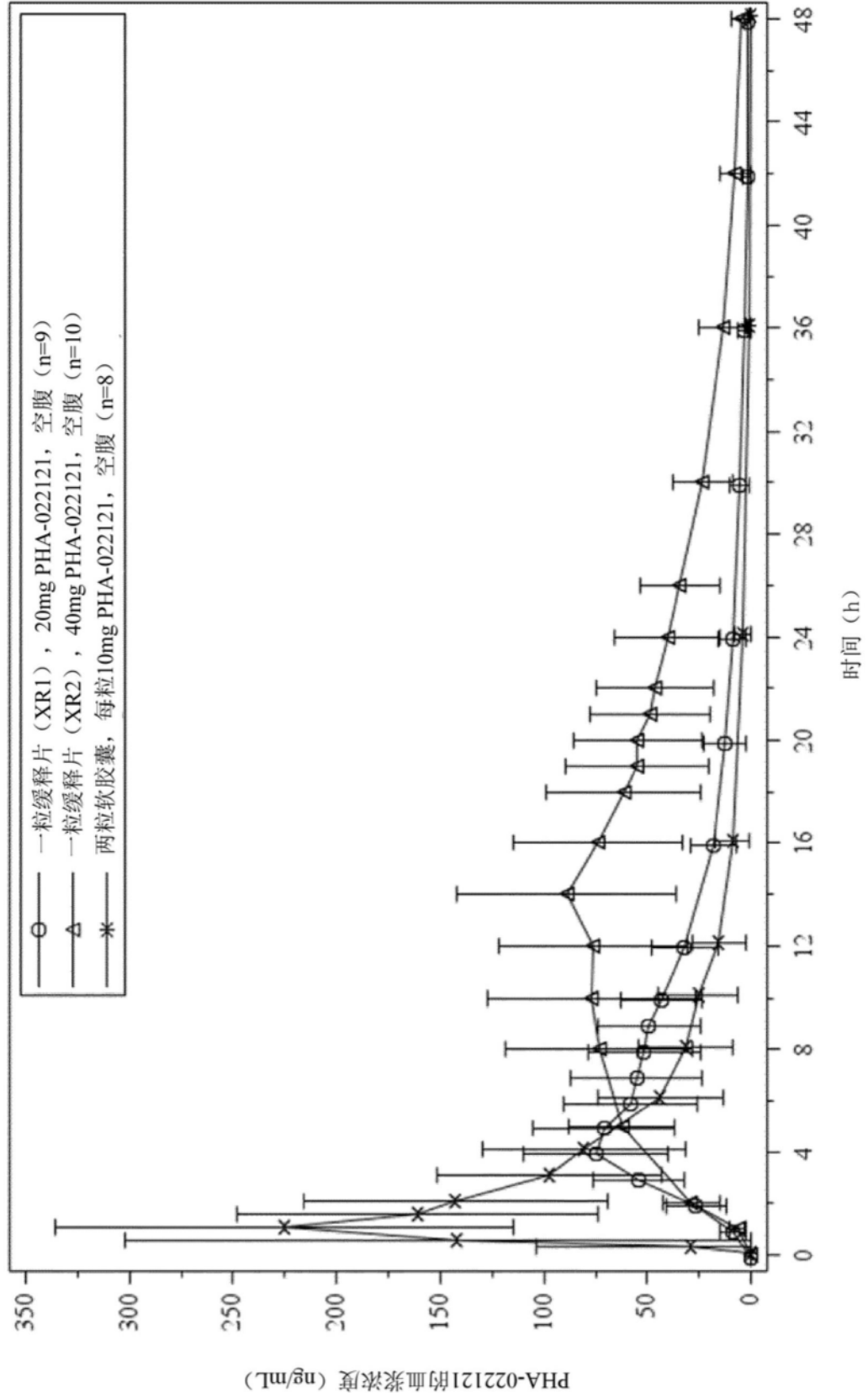


图1

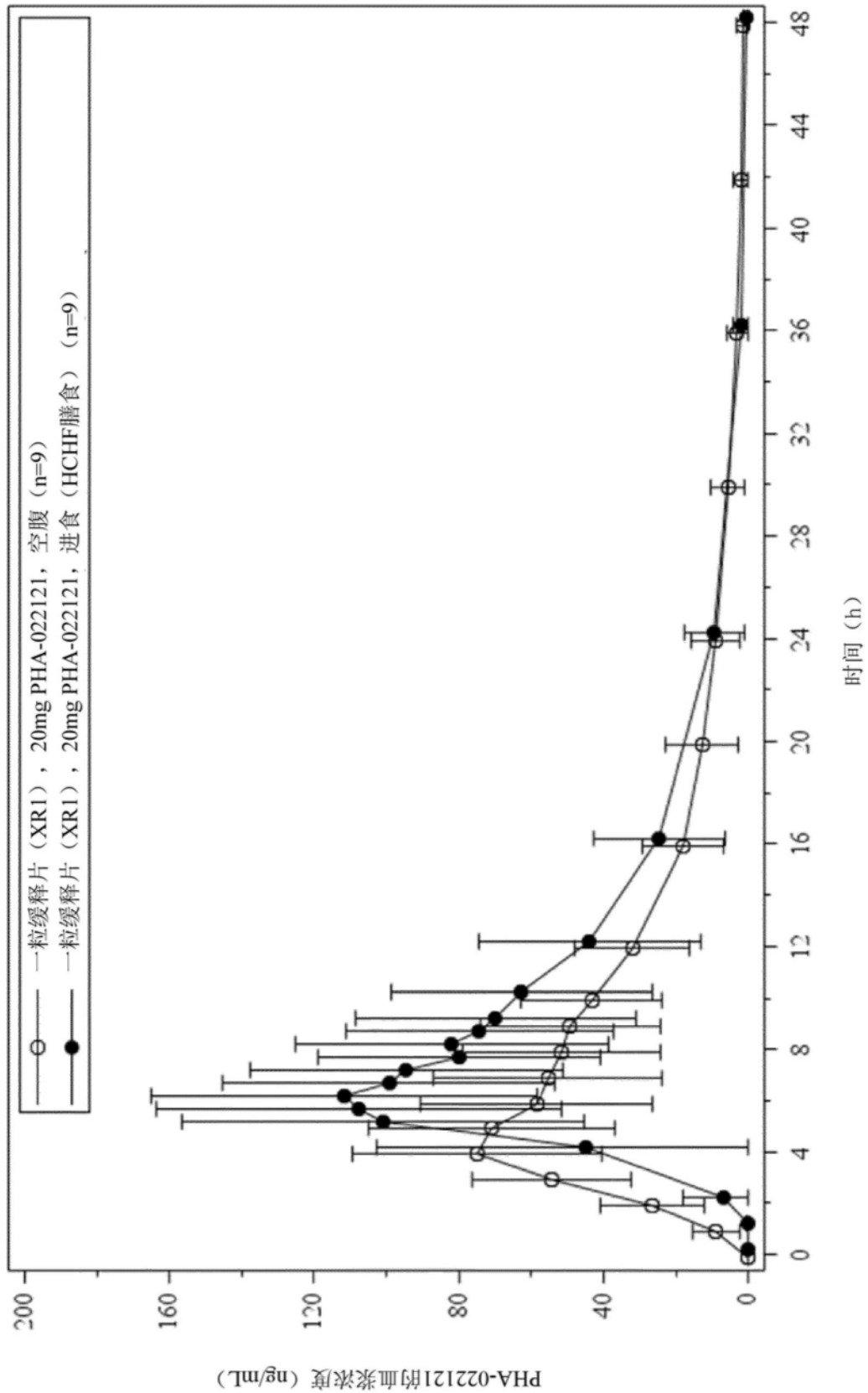


图2

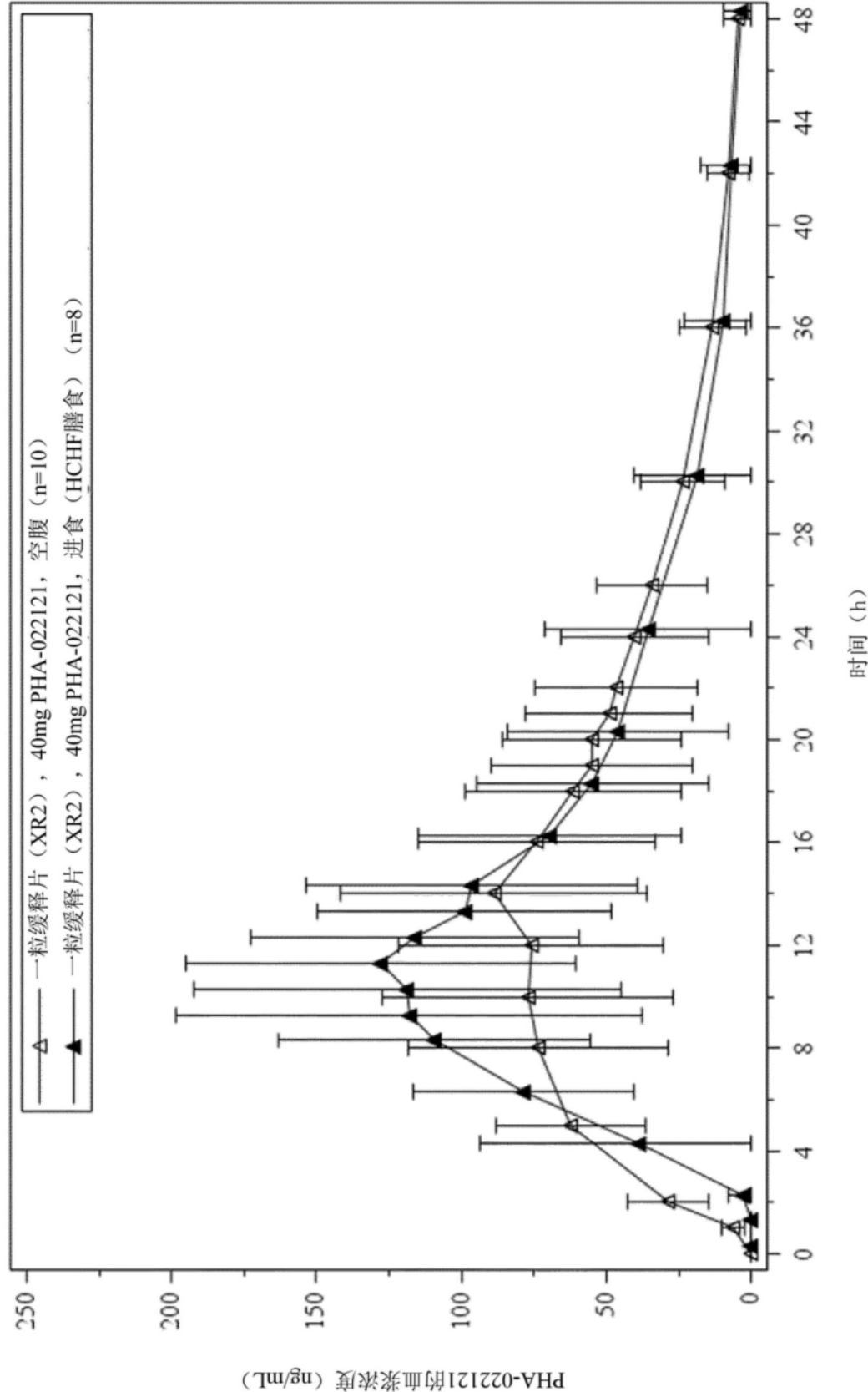


图3