



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114206324 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 18

(21) 申请号 202080056801.3

(22) 申请日 2020.06.09

(30) 优先权数据

62/859443 2019.06.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.02.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/036767 2020.06.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/251923 EN 2020.12.17

(71) 申请人 硬木药品公司

地址 美国麻萨诸塞州

(72) 发明人 W·巴托利尼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 彭昶

(51) Int.Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 38/10 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

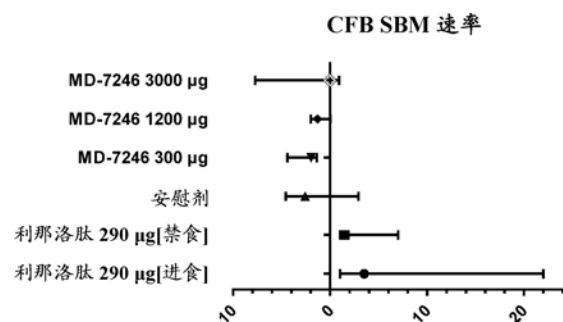
权利要求书3页 说明书39页 附图3页

(54) 发明名称

治疗与腹泻占主导的肠易激综合征相关的
腹部疼痛

(57) 摘要

本发明提供了通过给予治疗有效量的包含
利那洛肽的延迟释放药物组合物,用于治疗患有
病症(例如GI病症或与GI或非GI病症相关的症
状)的患者的方法。



1. 治疗非便秘受试者的内脏或腹部疼痛的方法,所述方法包括口服给予需要其的患者包含治疗有效量的利那洛肽的药物片剂组合物。

2. 治疗肠易激综合征伴腹泻 (IBS-d) 的方法,所述方法包括口服给予需要其的患者包含治疗有效量的利那洛肽的药物片剂组合物。

3. 减轻利那洛肽的肠液分泌促进作用的方法,所述方法包括口服给予受试者包含利那洛肽的药物片剂组合物,并且所述片剂进一步包含肠溶包衣,所述肠溶包衣包含在所述受试者的下GI中释放利那洛肽的pH敏感性聚合物。

4. 治疗腹部疼痛的方法,所述方法包括口服给予需要其的患者包含治疗有效量的利那洛肽的药物片剂组合物,并且其中所述片剂进一步包含肠溶包衣,所述肠溶包衣包含在所述受试者的下GI中释放利那洛肽的pH敏感性聚合物。

5. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物包含治疗有效量的利那洛肽,以减轻、预防或缓解所述受试者的疼痛或腹泻。

6. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物包含治疗有效量的利那洛肽,以减轻、预防或缓解所述受试者的疼痛,但不影响排便习惯。

7. 权利要求6所述的方法,其中所述排便习惯选自CSBM速率、SBM速率或粪便稠度。

8. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者诊断患有肠易激综合征伴腹泻 (IBS-d)。

9. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中利那洛肽以30 μg 至5,000 μg 之间的量存在于所述延迟释放药物片剂组合物中。

10. 权利要求9所述的方法,其中利那洛肽以约300 μg 、约600 μg 、约1200 μg 或约3000 μg 的量存在。

11. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物进一步包含按重量计0%-2%之间的氨基酸,所述氨基酸选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸或其任何混合物。

12. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物进一步包含按重量计0%-2%之间的或0.5%-1.5%之间的组氨酸。

13. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物进一步包含按重量计0%-3%之间的阳离子盐,所述阳离子盐选自钙、钾、镁、锌、铝、锰、铬、钴、镍、钡和钠,或其任何组合或混合物。

14. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物进一步包含按重量计0%-3%之间的钙盐。

15. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物进一步包含按重量计0%-2%之间的或0.2%-0.8%之间的脱水氯化钙。

16. 前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物进一步包含按重量计0%-5%之间的、1%-5%之间的或1%-1.88%之间的聚乙烯醇 (PVA)。

17. 权利要求3-16中任一项所述的方法,其中所述pH敏感性聚合物的溶解pH为至少6.0、至少6.5或至少7.0。

18. 权利要求3-17中任一项所述的方法,其中所述pH敏感性聚合物包含丙烯酸甲酯-甲

基丙烯酸共聚物(例如,Eudragit®)。

19.权利要求3-18中任一项所述的方法,其中所述pH敏感性聚合物包含Eudragit S100。

20.权利要求3-19中任一项所述的方法,其中所述pH敏感性聚合物包含Eudragit L100。

21.权利要求3-18中任一项所述的方法,其中所述pH敏感性聚合物基本上由Eudragit S100组成。

22.权利要求3-18中任一项所述的方法,其中所述pH敏感性聚合物包含Eudragit S100和Eudragit L100的混合物。

23.权利要求22所述的方法,其中所述pH敏感性聚合物包含1:1至6:1 (S100:L100)之间的比率、4.5:1至5.5:1 (S100:L100)之间的比率或4.875:1 (S100:L100)重量比的Eudragit S100和Eudragit L100的混合物。

24.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物包含肠溶包衣片剂。

25.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述延迟释放药物片剂组合物包含:

Ca²⁺;

组氨酸;和

聚乙烯醇(PVA)。

26.前述权利要求中任一项所述的方法,进一步包含保护性聚合物膜或底包衣。

27.权利要求26所述的方法,其中所述底包衣包含Opadry II®。

28.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物每天一次给药。

29.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物在早晨每天一次给药。

30.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物在早晨早餐后至少30分钟每天一次给药。

31.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物在患者已经禁食至少12小时后给药。

32.前述权利要求中任一项所述的方法,其中将所述药物片剂组合物给药至少6周、至少7周或至少12周。

33.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述给药减少所述患者的腹部疼痛。

34.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述给药减少所述患者的腹部不适。

35.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述给药减少所述患者的腹部气胀。

36.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述给药减少所述患者的腹部痉挛。

37.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述给药改进以下中的两种或更多种:腹部疼痛、腹部不适、腹部气胀、痉挛、腹部症状分数、IBS症状严重性、治疗满意度和充分缓解的评估。

38.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述给药在12周中的至少6周期间使所述患者的腹部疼痛从基线减少至少30%。

39.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述给药不改变以下中的一种或多种:CSBM频率速率、SBM频率速率或粪便稠度。

40. 治疗或缓解疼痛的方法,所述方法包括给予需要其的患者治疗有效量的前述权利要求中任一项所述的延迟释放药物片剂组合物。

41. 权利要求40所述的方法,其中所述疼痛选自内脏疼痛;憩室炎疼痛;骨盆疼痛;腹部疼痛;或与胃肠病症、性病、膀胱疼痛综合征或间质性膀胱炎相关的疼痛。

42. 权利要求40所述的方法,其中所述疼痛选自一般性腹部疼痛、憩室病、与肠易激综合征(IBS)相关的疼痛、慢性或急性放射性直肠病(也称为放射性直肠炎)、直肠疼痛、慢性肛部痛、痉挛性肛部痛、肛门疼痛、慢性肛裂、术后肛门疼痛、膀胱过度活动综合征、压力性尿失禁、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征、与癌症相关的疼痛、与胃肠道肿瘤相关的疼痛、一般性骨盆疼痛、子宫内膜异位症、睾丸痛、慢性前列腺炎、前列腺痛、外阴痛、尿道综合征、阴茎疼痛、肛周疼痛、以及与溃疡性结肠炎、溃疡性直肠炎或克罗恩病相关的疼痛。

43. 权利要求42所述的方法,其中所述疼痛与肠易激综合征相关。

44. 权利要求43所述的方法,其中所述肠易激综合征是肠易激综合征伴腹泻(IBS-d)。

45. 权利要求1-43中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物在下GI中释放利那洛肽。

46. 权利要求1-43中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物在回肠、末端回肠或结肠中释放利那洛肽。

47. 权利要求1-43中任一项所述的方法,其中所述药物片剂组合物在回盲肠连接附近的远端回肠中释放利那洛肽。

治疗与腹泻占主导的肠易激综合征相关的腹部疼痛

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请在35 U.S.C. § 119(e) 下要求2019年6月10日提交的美国临时专利申请62/859,443号的优先权。前述申请的全部内容(包括附图)通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0002] 本发明涉及包含利那洛肽的药物组合物治疗各种适应症的用途,所述适应症包括胃肠(GI)病症,例如肠易激综合征伴腹泻(IBS-d)和与GI或非GI病症相关的症状,例如腹部疼痛。

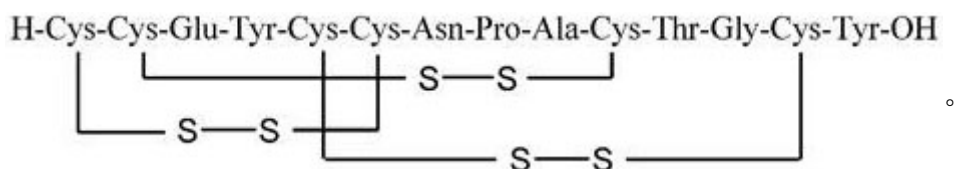
背景技术

[0003] 肠易激综合征(IBS)是慢性功能性胃肠(GI)病症,其特征在于与排便和/或粪便频率或形式的变化相关的复发性腹部疼痛。除了特征性的腹部疼痛之外,IBS经常与腹部膨胀和肿胀相关。在IBS的中度至重度病例中,通常存在生活质量(QOL)的总体恶化。IBS是美国最常见的病症之一;数据表明IBS的患病率占成年人群体的11-14%。根据罗马诊断标准,基于占主导的粪便形式,IBS分亚型为IBS伴腹泻(IBS-d)、IBS伴便秘(IBS-c)或混合型IBS(IBS-M;混合型便秘和腹泻)。将很少或从未患有异常大便或不适合3种主要IBS亚型中的1种的IBS患者分亚型为未分类的IBS(IBS-U)。肠易激综合征(IBS)的罗马IV诊断标准包括IBS的罗马IV标准:报告复发性腹部疼痛,在诊断前3个月期间平均至少1天/周,在诊断前至少6个月发作,与两个或更多个以下特征相关:

- a. 与排便相关
- b. 与粪便频率的变化相关
- c. 与患有IBS-d的患者的粪便形式(外观)的变化相关,也可以报告包括(i)腹泻和(ii)腹部疼痛或不适的症状。

[0004] IBS-d的罗马IV标准,基于在具有至少1次异常排便(BM)的那天的粪便形式:>25%的BM的Bristol粪便形式量表(BSFS)分数为6或7,并且<25%的BM的BSFS分数为1或2。

[0005] 通过引用并入本文的美国专利7,304,036和7,371,727公开了用作用于治疗胃肠(GI)病症的鸟苷酸环化酶C(GC-C)受体的激动剂的肽。公开的一种特定的肽是利那洛肽,其由氨基酸序列Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr组成。利那洛肽的化学结构为:



[0006] 利那洛肽口服给药,并且在美国已经被FDA批准用于治疗肠易激综合征伴便秘(IBS-c)和慢性自发性便秘(CIC)。如FDA所批准的,利那洛肽以口服、固体、立即释放胶囊制剂给药,通过将药物分层的珠填充到明胶胶囊中而制造。由于GC-C受体在整个GI道中高表

达,来自立即释放制剂的利那洛肽从上GI道开始激活GC-C受体,导致显著量的肠液被带到下GI道。为了减轻或缓和这种作用,需要在胃肠道的远端或下段靶向释放利那洛肽的组合物。靶向下GI以释放利那洛肽可以有助于避免过多的流体分泌,但同时维持或改进利那洛肽用于治疗腹部疼痛和GI病症不适的功效。

[0007] 靶向下GI的利那洛肽的延迟释放(“DR”)组合物可以通过允许向结肠递送较高剂量的利那洛肽来改进利那洛肽缓解与各种GI病症相关的疼痛的功效。利那洛肽的这样的DR组合物将具有在下GI中主要(或完全)释放利那洛肽的潜力。结果是,例如,DR制剂或组合物可以具有治疗下GI相关病症的增加的能力。令人惊讶地,还已经证明口服给予利那洛肽减轻非GI组织中的内脏疼痛,提供了进一步的证据,即经由利那洛肽缓解内脏疼痛的机制不仅仅通过促进分泌来介导。该结果表明,其分布限于GI的cGMP调节剂可以缓解疼痛,并且可以用作缓解身体其它部分疼痛的疗法。然而,为了使利那洛肽成为治疗非便秘患者(例如IBS-D患者)的非GI组织中的内脏疼痛(例如溃疡性结肠炎、憩室炎、IBS、膀胱过度活动综合征、膀胱超敏反应或结肠炎诱导的膀胱传入性活动过度等)的有用疗法,有必要减轻或消除利那洛肽的分泌促进作用。因此,在一个方面,需要开发至少部分地或完全地将利那洛肽促进分泌的作用与缓解内脏疼痛的作用分开的方法。

[0008] 目前,有非常少的经FDA批准的用于治疗IBS-d的疗法。此外,没有专门用于治疗腹部疼痛或与IBS-d相关的不适的FDA批准的疗法。因此,仍存在未满足的医学需要用于另外的、良好耐受的和有效的疗法来治与IBS-d相关的疗腹部疼痛和不适。

发明内容

[0009] 通常,本发明涉及治疗病症的方法,所述病症例如胃肠(GI)病症(例如,IBS-d)或与GI或非GI病症相关的症状(例如,腹部疼痛或不适)。

[0010] 本发明的另一方面是减轻利那洛肽的肠液分泌促进作用的方法,所述方法包括口服给予受试者包含利那洛肽的延迟释放药物片剂组合物,其中所述片剂进一步包含肠溶包衣,所述肠溶包衣包含在所述受试者的下GI中释放利那洛肽的pH敏感性聚合物。

[0011] 本发明的又一方面治疗非便秘受试者的内脏或腹部疼痛的方法,所述方法包括口服给予包含利那洛肽的药物片剂组合物,其中所述片剂进一步包含肠溶包衣和在回肠、末端回肠或结肠中释放利那洛肽的pH敏感性聚合物。

[0012] 本发明的另一方面是治疗与(IBS)相关的腹部疼痛或肠易激综合征伴腹泻(IBS-d)的方法,所述方法包括口服给予需要其的患者包含治疗有效量的利那洛肽的药物片剂组合物。

[0013] 本发明的再一方面治疗腹部疼痛的方法,所述方法包括口服给予需要其的患者包含治疗有效量的利那洛肽的延迟释放药物片剂组合物。

附图说明

[0014] 图1是SBM频率变化的图:DR2相对于安慰剂和实施例10中所述的利那洛肽290 μ g。

[0015] 图2是粪便稠度变化的图:DR2相对于安慰剂和如在实施例10中所述的利那洛肽290 μ g。

[0016] 图3是来自实施例10的患者结果的排便频率速率 (SBM) 从基线的变化结果的表。

[0017] 图4是给予利那洛肽的延迟释放组合物的患者的排便频率从基线的变化 (CFB) 的图。

具体实施方式

[0018] A. 治疗方法

在一个方面,本文一般性描述了治疗方法,所述方法包括口服给予包含利那洛肽的组合物,其用于治疗任何数量的涉及疼痛(例如,内脏疼痛、腹部疼痛)的疾病、病症或症状。例如,包括口服给予如本文所述的包含利那洛肽的延迟释放药物片剂组合物的治疗方法用于治疗需要其的患者肠易激综合征伴腹泻 (IBS-d)。根据罗马标准(例如,罗马II),患者可以诊断患有IBS-d。在另一个实施方案中,包括口服给予如本文所述的包含利那洛肽的延迟释放药物片剂组合物的治疗方法用于治疗需要其的患者腹部疼痛。

[0019] 本发明的另一方面是减轻利那洛肽的肠液分泌促进作用的方法,所述方法包括口服给予受试者包含利那洛肽的药物片剂组合物,其中所述片剂进一步包含肠溶包衣,所述肠溶包衣包含在受试者的下GI中释放利那洛肽的pH敏感性聚合物。

[0020] 本发明的又一方面是治疗非便秘受试者的内脏或腹部疼痛的方法,所述方法包括口服给予包含利那洛肽的药物片剂组合物。

[0021] 本发明的另一方面是治疗肠易激综合征伴腹泻 (IBS-d) 的方法,所述方法包括口服给予需要其的患者包含治疗有效量的利那洛肽的药物片剂组合物。

[0022] 本发明的再一方面治疗腹部疼痛的方法,所述方法包括口服给予需要其的患者包含治疗有效量的利那洛肽的延迟释放药物片剂组合物。

[0023] 在一些实施方案中,延迟释放药物片剂组合物包含治疗有效量的利那洛肽,以减轻、预防或缓解受试者的疼痛或腹泻。在一些实施方案中,延迟释放药物组合物包含治疗有效量的利那洛肽,以减轻、预防或缓解受试者的疼痛,但不影响排便习惯。在一些实施方案中,延迟释放药物组合物提供少于有效实质影响排便习惯量的利那洛肽。在一些实施方案中,排便习惯选自完全自发排便速率、自发排便速率或粪便稠度。

[0024] 在一些实施方案中,受试者诊断患有肠易激综合征伴腹泻 (IBS-d)。

[0025] 在一些实施方案中,药物片剂组合物每天一次给药。在一些实施方案中,药物片剂组合物在早晨每天一次给药。在一些实施方案中,药物片剂组合物在早晨早餐后至少30分钟每天一次给药。在一些实施方案中,药物片剂组合物在患者已经禁食至少12小时后给药。在一些实施方案中,将药物片剂组合物给药至少12周。

[0026] 在一些实施方案中,给药改进以下中的一种或多种(例如,两种或更多种):腹部疼痛、腹部不适、腹部气胀、痉挛、腹部症状分数、IBS症状严重性、治疗满意度和充分缓解的评估。

[0027] 本发明的另一方面是治疗或缓解疼痛的方法,包括给予需要其的患者治疗有效量的如本文所述的药物片剂组合物。

[0028] 在一些实施方案中,疼痛选自内脏疼痛;憩室炎疼痛;骨盆疼痛;腹部疼痛;或与胃肠病症、性病、膀胱疼痛综合征或间质性膀胱炎相关的疼痛。在一些实施方案中,疼痛选自一般性腹部疼痛、憩室病、与肠易激综合征 (IBS) 相关的疼痛、慢性或急性放射性直肠病(也

称为放射性直肠炎)、直肠疼痛、慢性肛部痛、痉挛性肛部痛、肛门疼痛、慢性肛裂、术后肛门疼痛、膀胱过度活动综合征、压力性尿失禁、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征、与癌症相关的疼痛、与胃肠道肿瘤相关的疼痛、一般性骨盆疼痛、子宫内膜异位症、睾丸痛、慢性前列腺炎、前列腺痛、外阴痛、尿道综合征、阴茎疼痛、肛周疼痛和与溃疡性结肠炎、溃疡性直肠炎或克罗恩病相关的疼痛。

[0029] 在一些实施方案中,治疗患者的方法包括一天一次给予包含治疗有效量的利那洛肽的组合物。在一些实施方案中,组合物在早晨一天一次给药。在一些实施方案中,组合物在摄取食物之前至少30分钟一天一次给药。例如,在早晨在早餐前至少30分钟一天一次给药。在一些实施方案中,在患者已经禁食后(例如,在患者已经禁食至少2小时、至少4小时、至少8小时或至少10小时后)给予组合物。

[0030] 在本方法的某些方面,将组合物给药大于四周的时间段(例如,至少8周、至少12周或至少26周)。在本方法的一些方面,将利那洛肽一周的每天、一周至少一次、一周至少两次、一周至少三次、一周至少四次、一周至少五次或一周至少六次给药。

[0031] 在另一方面,治疗患者的方法包括给予包含治疗有效量的利那洛肽的延迟释放组合物,其中给药减少患者的腹部疼痛。在一些实施方案中,与在用利那洛肽的延迟释放组合物治疗之前腹部疼痛的基线水平相比,腹部疼痛减少至少30%(例如,至少40%、至少50%)。在一些实施方案中,与用利那洛肽的立即释放组合物治疗相比,患者的腹部疼痛减少。在一些实施方案中,在给药第12周、12周后,腹部疼痛减少至少30%(例如,至少40%、至少50%)。

[0032] 在另一方面,治疗患者的方法包括给予包含治疗有效量的利那洛肽的延迟释放组合物,其中给药改进腹部症状(例如,疼痛、不适、气胀、痉挛)和/或肠症状不产生变化(例如,CSBM/周、SBM/周、粪便稠度、应变)。

[0033] 在一些实施方案中,治疗患者的方法包括治疗需要其的患者选自以下的病症:肠易激综合征(IBS)、肠易激综合征伴腹泻(IBS-d)、混合型IBS(IBS-m)、非亚型IBS(IBS-u)、结肠癌、憩室炎、溃疡性结肠炎、功能性胃肠病症、胃食管反流疾病、功能性胃灼热、消化不良、内脏疼痛、腹部疼痛、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻、假性结肠梗阻、克罗恩病、炎性肠病、膀胱过度活动综合征、膀胱超敏反应或结肠炎诱导的膀胱传入性活动过度。在一些实施方案中,治疗患者的方法包括治疗需要其的患者与病症(例如GI病症或非GI病症)相关的症状。例如,治疗可以用于腹部疼痛、不适或气胀或与病症(GI或非GI)相关的内脏疼痛。例如,患者可以是非便秘患者。

[0034] 在进一步的实施方案中,所治疗的病症或症状选自内脏疼痛;憩室炎疼痛;骨盆疼痛;腹部疼痛;或与胃肠病症、性病、膀胱疼痛综合征或间质性膀胱炎相关的疼痛。在进一步的实施方案中,所治疗的病症或症状是选自以下的疼痛:一般性腹部疼痛、憩室病、与肠易激综合征(IBS)相关的疼痛、慢性或急性放射性直肠病(也称为放射性直肠炎)、直肠疼痛、慢性肛部痛、痉挛性肛部痛、肛门疼痛、慢性肛裂、术后肛门疼痛、膀胱过度活动综合征、压力性尿失禁、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征、与癌症相关的疼痛、与胃肠道肿瘤相关的疼痛、一般性骨盆疼痛、子宫内膜异位症、睾丸痛、慢性前列腺炎、前列腺痛、外阴痛、尿道综合征、阴茎疼痛、肛周疼痛和与溃疡性结肠炎、溃疡性直肠炎或克罗恩病相关的疼痛。

[0035] 在一些实施方案中,所治疗的病症或症状是与下GI相关的病症或症状(例如,下GI病症)。

[0036] 在一些实施方案中,本文所述的治疗方法可用于治疗与选自以下的内脏疼痛相关的疾病或症状:一般性腹部疼痛、憩室病、与肠易激综合征(IBS)相关的疼痛、慢性或急性放射性直肠病(也称为放射性直肠炎)、直肠疼痛、慢性肛部痛、痉挛性肛部痛、肛门疼痛、慢性肛裂、术后肛门疼痛、膀胱过度活动综合征、压力性尿失禁、间质性膀胱炎、膀胱疼痛综合征、与癌症相关的疼痛、与胃肠道肿瘤相关的疼痛、一般性骨盆疼痛、子宫内膜异位症、睾丸痛、慢性前列腺炎、前列腺痛、外阴痛、尿道综合征、阴茎疼痛、肛周疼痛、溃疡性结肠炎、溃疡性直肠炎和克罗恩病。在一个特定实施方案中,本文所述的组合物可用于治疗膀胱疼痛综合征。在另一个特定实施方案中,本文所述的组合物可用于治疗膀胱过度活动综合征(包括例如膀胱超敏反应或结肠炎诱导的膀胱传入性活动过度)。

[0037] 在再另一个实施方案中,本文所述的治疗方法可用于治疗间质性膀胱炎。在再另一个实施方案中,本文所述的组合物可用于治疗子宫内膜异位症。在另一个实施方案中,本文所述的组合物可用于治疗肛门疼痛。

[0038] 在一些实施方案中,提供了治疗病症的方法,包括给予需要其的患者治疗有效量的本文所述的组合物。在一些实施方案中,病症是选自以下的癌:结肠直肠/局部转移的结肠直肠癌、肠息肉、巴雷特食管、胃肠道癌、肺癌、上皮细胞的癌或癌前生长或转移性生长、息肉、乳腺、结肠直肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、肾、胃、膀胱、肝、食管和睾丸癌。

[0039] 在一些实施方案中,组合物或口服剂型与有效量的COX-2抑制剂同时或依次给药。高度选择性和选择性COX-2抑制剂的实例包括艾托考昔、罗非考昔、罗美昔布、伐地考昔、塞来考昔(Celebrex®)、舒林酸、双氯芬酸、美洛昔康和依托度酸。抑制COX-2的非选择性NSAID包括萘普生、布洛芬、水杨酸钠和二氟尼柳。如本文所用,术语“预防(prevent)”或“预防(preventing)”是指相对于未用本文所述的组合物治疗的患者,阻止、延迟癌症或增生的发作(即,疾病临床表现之前的时段)或复发,和/或降低发展癌症或增生的风险。

[0040] 在一些实施方案中,提供了治疗或缓解疼痛的方法,包括给予需要其的患者治疗有效量的本文所述的组合物。在一些实施方案中,疼痛选自内脏疼痛;腹部疼痛;骨盆疼痛;或与胃肠病症、性病、膀胱疼痛综合征、憩室炎疼痛、前列腺炎、睾丸疼痛、子宫内膜异位症、外阴痛、直肠疼痛或间质性膀胱炎相关的疼痛。在一些实施方案中,疼痛选自骨盆疼痛、与直肠炎相关的疼痛、肛裂疼痛、与外阴痛相关的疼痛、与子宫内膜异位症相关的疼痛、与纤维肌痛相关的疼痛、功能性腹部疼痛、间质性膀胱炎疼痛、与性病相关的疼痛、憩室炎、与憩室炎相关的疼痛和与乳糜泻相关的疼痛。

[0041] 在一些实施方案中,利那洛肽对于成人的有效剂量范围为25 µg至6 mg/天口服。在一些实施方案中,剂量范围为15 µg至5 mg/天口服。在一些实施方案中,对于成人的剂量范围为15 µg至3 mg/天口服(例如,15 µg、30 µg、50 µg、72 µg、100 µg、145 µg、150 µg、200 µg、250 µg、290 µg、300 µg、350 µg、400 µg、450 µg、500 µg、550 µg、579 µg、600 µg、650 µg、700 µg、750 µg、800 µg、850 µg、900 µg、950 µg、1000 µg、1200 µg、1500 µg或2000 µg、2500 µg或3000 µg)。在一些实施方案中,对于成人的剂量范围为30 µg至1200 µg/天口服。在一些实施方案中,剂量范围为300 µg至1200 µg/天口服。在一些实施方案中,剂量为300 µg、600 µg、1200 µg、200 µg、300 µg、400 µg、500 µg或600 µg利那洛肽/天口服。在一些实施方案中,剂量为50 µg利那洛肽/天口服。在一些实施方案中,剂量为1200 µg利那洛肽/天口服。在一些实施方案中,剂量为300 µg利那洛肽/天口服。在一些实施方案

中,剂量为500 μg 利那洛肽/天口服。在一些实施方案中,剂量为600 μg 利那洛肽/天口服。在一些实施方案中,剂量为1200 μg 利那洛肽/天口服。在一些实施方案中,剂量为3000 μg 利那洛肽/天口服。

[0042] 在一些实施方案中,单位剂型在一天的任何时间与食物一起给药、在一天的任何时间不与食物一起给药、在过夜禁食后与食物一起给药(例如,与早餐一起)。在一些实施方案中,单位剂型一天一次、一天两次或一天三次给药。在一些实施方案中,一个、两个或三个单位剂型将含有每日口服剂量的利那洛肽。给予患者的化合物的精确量将由主治医师负责。然而,所用剂量将取决于许多因素,包括患者的年龄和性别、所治疗的确切病症及其严重性。

[0043] 在一些实施方案中,组合物作为单一疗法给药。在一些实施方案中,组合物基本上由有效量的利那洛肽组成。在一些实施方案中,组合物由有效量的利那洛肽组成。

[0044] 在一些实施方案中,将组合物例如以延迟释放片剂或延迟释放胶囊的形式直接给予患者。在一些实施方案中,在给予患者(例如,老年或儿科患者)之前,将组合物溶解、崩解和/或混合在食物或饮料上或食物或饮料中。在一些实施方案中,在给予患者(例如,老年或儿科患者)之前,将组合物溶解或崩解于任选地含有一种或多种稳定剂、一种或多种防腐剂、一种或多种甜味剂等液体、溶液或流体中。在一些实施方案中,组合物是多剂量组合物,即,含有两个、三个、五个、七个、十个、十五个、二十个、二十五个、三十个、四十个、五十个、六十个、七十个、八十个、九十个或更多个日剂量的利那洛肽。

[0045] 在其它实施方案中,组合物作为组合疗法的一部分给药。例如,组合物可以与用于治疗、预防、抑制和/或改善本发明的化合物对其有用的疾病或病况的其它药物或疗法组合使用。利那洛肽可以与其它药物共同给药或共同配制。在一个实施方案中,利那洛肽组合物可以与用于治疗胃肠病症的其它药物(包括但不限于酸抑制剂例如组胺-2受体激动剂(H₂A)和/或质子泵抑制剂(PPI))共同给药。在一个实施方案中,利那洛肽组合物可以与用于治疗胃肠病症的其它药物(包括5-ASA,例如美沙拉嗪)共同给药。

[0046] 这样的一种或多种其它药物可以通过通常使用的途径和量与本发明的化合物同时或依次给药。当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,可以使用除本发明的化合物外还含有这样的其它药物的药物单位剂型。因此,本发明的药物组合物包括除本发明的化合物外还含有一种或多种其它活性组分的那些。

[0047] 若干方法可以用于评价利那洛肽组合物的生物活性,包括但不限于免疫测定(例如,酶联免疫吸附测定)、放射免疫测定、免疫放射测量测定、凝胶电泳(例如,SDS-PAGE)、高效液相色谱法(HPLC)和/或高效毛细管电泳(HPCE)。在一些实施方案中,通过包括以下的方法评估组合物的生物活性:固定利那洛肽,用鸟苷酸环化酶C(GCC)孵育利那洛肽,用针对GCC的抗体孵育GCC结合的利那洛肽,用针对GCC抗体的荧光标记的抗体孵育GCC抗体结合的利那洛肽,和使用读板器通过测量荧光强度检测结合到GCC抗体的利那洛肽。然后可以基于溶液的荧光读数来计算药物浓度。

[0048] 例如,可以使用以下方法来评估和定量利那洛肽组合物的生物活性,尽管其它方法也是可用的。将组合物加入到含有60 ml pH为4.5的磷酸盐缓冲液的容量瓶中,并将烧瓶摇动60分钟。然后去除0.2 ml上清液,并加入到用GC-C受体包衣的96孔板的一个或多个孔中。将板密封并在37°C下孵育2小时。在孵育结束时,去除样品,并用磷酸盐缓冲的盐水

(PBS) 洗涤板。然后在室温下用荧光素异氰酸酯 (FITC) 标记的 GC-C (例如可从 Sigma-Aldrich Inc. 获得) 将结合的利那洛肽在封闭缓冲液中孵育 1 小时。孵育后, 用 PBS 洗涤孔。例如通过使用读板器检测最终产物的荧光强度。然后基于溶液的荧光读数计算利那洛肽浓度。

[0049] B. 延迟释放组合物

本文提供了利那洛肽的延迟释放口服剂型 (统称为“DR”)。本发明的延迟释放药物组合物涉及利那洛肽的稳定的、固体、口服剂型, 其表现出利那洛肽到下胃肠道的延迟释放。迄今为止, 利那洛肽唯一被批准的制剂是表现出立即释放 (“IR”) 的胶囊。这些 IR 剂型在上 GI 中释放其中所含的大部分或全部利那洛肽。这进而引起在上 GI 中和较低程度在下 GI 中 GC-C 受体激活和流体分泌。IR 剂型的上和下 GI 激活和流体分泌之间的差异部分是由于利那洛肽 (一旦从剂型中释放) 经历蛋白水解消化并丧失激活 GC-C 受体的一些或全部能力的事实, 特别是在其到达下 GI (例如回肠、末端回肠、回盲瓣或结肠) 时。

[0050] 在一些实施方案中, 利那洛肽以 30 μg 至 5,000 μg 之间的量存在于组合物中。例如, 在一些实施方案中, 利那洛肽以约 300 μg 、约 600 μg 、约 1200 μg 或约 3,000 μg 的量存在。

[0051] 在一些实施方案中, 组合物进一步包含按重量计 0%-2% 之间的氨基酸, 所述氨基酸选自丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸和缬氨酸或其任何混合物。在一些实施方案中, 组合物进一步包含按重量计 0.01%-2% 之间的或 0.5%-1.5% 之间的组氨酸。在一些实施方案中, 组合物进一步包含约 1.49% 的组氨酸。在一些实施方案中, 组合物进一步包含按重量计 0.01%-3% 之间的阳离子盐, 所述阳离子盐选自钙、钾、镁、锌、铝、锰、铬、钴、镍、钡和钠, 或其任何组合或混合物。在一些实施方案中, 组合物进一步包含按重量计 0.01%-3% 之间的钙盐。在一些实施方案中, 组合物进一步包含按重量计 0.01%-2% 之间的或 0.2%-0.8% 之间的脱水氯化钙。在一些实施方案中, 组合物进一步包含约 0.71% 的脱水氯化钙。在一些实施方案中, 组合物进一步包含按重量计 0%-5% 之间的、1%-5% 之间的或 1%-1.88% 之间的聚乙烯醇 (PVA)。在一些实施方案中, 组合物进一步包含按重量计约 1.88% 或约 3.59% 的聚乙烯醇 (PVA)。

[0052] 在一些实施方案中, pH 敏感性聚合物的溶解 pH 为至少 6.0、至少 6.5 或至少 7.0。在一些实施方案中, pH 敏感性聚合物包含丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物 (例如, Eudragit®)。在一些实施方案中, pH 敏感性聚合物包含 Eudragit S100。在一些实施方案中, pH 敏感性聚合物包含 Eudragit L100。在一些实施方案中, pH 敏感性聚合物基本上由 Eudragit S100 组成。在一些实施方案中, pH 敏感性聚合物包含 Eudragit S100 和 Eudragit L100 的混合物。在一些实施方案中, pH 敏感性聚合物包含 1:1 至 6:1 (S100:L100) 之间的比率、4.5:1 至 5.5:1 (S100:L100) 之间的比率或 4.875:1 (S100:L100) 重量比的 Eudragit S100 和 Eudragit L100 的混合物。

[0053] 在一些实施方案中, 延迟释放药物片剂组合物包含肠溶包衣片剂。在一些实施方案中, 延迟释放药物片剂组合物包含:

Ca²⁺;

组氨酸; 和

聚乙烯醇(PVA)。

[0054] 在一些实施方案中,组合物进一步包含保护性聚合物膜或底包衣。在一些实施方案中,底包衣包含Opadry II®。

[0055] 本文所述的DR剂型在下GI内(例如接近回盲瓣或在结肠内)释放其中所含的大部分或全部利那洛肽(并且在胃、十二指肠和/或空肠中释放较少或不释放)。因此,本发明的剂型具有在上GI中比IR剂型实现更低的总体流体分泌的能力,同时改进或仍维持用于治疗病症(例如,GI病症例如IBS-d或与病症相关的症状例如腹部疼痛)的优异的功效。IBS患者报告左下象限腹部疼痛为其病症的症状,因此认为IBS的疼痛源自IBS结肠。此外,认为DR剂型理想地适于治疗下GI相关的疾病和病症。因为DR剂型在胃和上GI中不释放任何(或小百分比)的利那洛肽(这可以引起利那洛肽在肠中的快速消化),DR剂型的一些优选的实施方案将掺入低剂量的利那洛肽(与批准的IR形式中的量相比),但在治疗GI症状中将维持与IR相同的功效水平。适于用延迟释放组合物治疗需要其的患者的病症包括肠易激综合征(IBS)、肠易激综合征伴腹泻(IBS-d)、混合型IBS (IBS-m)、非亚型IBS (IBS-u)、憩室炎、溃疡性结肠炎、功能性胃肠病症、胃食管反流疾病、功能性胃灼热、消化不良、内脏疼痛、腹部疼痛、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻、假性结肠梗阻、克罗恩病、炎性肠病、膀胱过度活动综合征、膀胱超敏反应或结肠炎诱导的膀胱传入性活动过度。适于用延迟释放组合物治疗的病症包括腹部疼痛、不适、痉挛或气胀或内脏疼痛,例如,在非便秘患者中。

[0056] 通常,鸟苷酸环化酶C (GC-C)受体是跨膜受体,其位于胃、肠和下GI中的上皮细胞的顶表面上。受体具有细胞外配体结合结构域、单跨膜区和C-末端鸟苷酰基环化酶结构域。当配体结合到GC-C的细胞外结构域时,细胞内催化结构域催化由GTP生产cGMP。在体内,细胞内cGMP的增加引发了一连串的事件,其尤其导致氯化物和碳酸氢盐向肠腔中的分泌增加、腔pH增加、腔钠吸收减少、液体分泌增加和肠运输加速。cGMP从上皮双向分泌到粘膜下层和腔中。通常,GI道的pH从胃(pH 1.5-3)到末端回肠(pH 7-8)逐渐增加,然后在结肠中降至pH 5.5-7.0。此外,越来越多的证据表明,利那洛肽在体内的有效镇痛作用由连接细胞外cGMP的途径介导,所述细胞外cGMP在利那洛肽激活GC-C/cGMP途径后从IEC(肠上皮细胞)分泌到粘膜下层中,以改变结肠伤害感受器的功能,导致外周痛觉缺失。

[0057] 利那洛肽结合到肠GC-C受体,所述受体是肠中流体和电解质平衡的调节剂。利那洛肽是由氨基酸序列Cys₁ Cys₂ Glu₃ Tyr₄ Cys₅ Cys₆ Asn₇ Pro₈ Ala₉ Cys₁₀ Thr₁₁ Gly₁₂ Cys₁₃ Tyr₁₄组成的肽。在组合物中可以使用任何期望形式的利那洛肽,例如,肽的任何药学上可接受的盐或水合物、其任何分离的和/或纯化的形式、或其任何二硫化物形式。利那洛肽在Cys₁与Cys₆之间、Cys₂与Cys₁₀之间、以及Cys₅与Cys₁₃之间具有二硫键。

[0058] 在一些实施方案中,DR组合物包含肠溶包衣的片剂,其包含立即释放片剂芯并含有单位剂量的利那洛肽,其仅在肠的远端段的pH条件下溶解。在一些实施方案中,肠溶包衣或功能性包衣包含pH敏感性聚合物。

[0059] 基于与期望释放的GI道的部分的pH一致的阈值pH(或溶解pH)来选择pH敏感性聚合物。因此,在一个实施方案中,肠溶包衣包含pH敏感性聚合物,其溶解曲线的pH为至少6.0,例如,pH为至少6.2、pH为至少6.4、pH为至少6.5、pH为至少6.6、pH为至少6.8、pH为至少7.0、pH为至少7.2、pH为至少7.4、pH为至少7.6或更高。

[0060] 在另一个实施方案中,pH敏感性聚合物选自丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物(例

如,Eudragit®);醋酸琥珀酸纤维素(CAS);邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP);PVA;PVP;PVP-LP;醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(PVAP);甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物;藻酸钠和硬脂酸;瓜尔胶;和卡波姆。在进一步的实施方案中,肠溶包衣选自Eudragit® FS30D、PlasAcryl®、Eudragit® S100、Eudragit® L100、Eudragit® L100-55、Eudragit® L30D-55、Eudragit® S、Eudragit® RL30D、Eudragit® RS30D、Eudragit® RS、Eudragit® EC或其混合物。在一个实施方案中,pH敏感性聚合物包含Eudragit S100。在另一个实施方案中,pH敏感性聚合物包含Eudragit L100。在再另一个实施方案中,pH敏感性聚合物基本上由Eudragit S100组成。在再另一个实施方案中,pH敏感性聚合物包含Eudragit S100和Eudragit L100的混合物。在再另一个实施方案中,pH敏感性聚合物包含1:1至6:1 (S100:L100)之间的重量比的Eudragit S100和Eudragit L100的混合物。在另一个实施方案中,pH敏感性聚合物包含4.5:1至5.5:1 (S100:L100)之间的重量比的Eudragit S100和Eudragit L100的混合物。在一个特定实施方案中,pH敏感性聚合物包含4.875:1 (S100:L100)重量比的Eudragit S100和Eudragit L100的混合物。

[0061] 在又另一个实施方案中,肠溶包衣的平均厚度为至少40微米,例如,平均厚度为至少45微米、平均厚度为至少50微米、平均厚度为至少55微米、平均厚度为至少60微米、平均厚度为至少65微米、平均厚度为至少70微米、平均厚度为至少75微米、平均厚度为至少80微米、平均厚度为至少85微米、平均厚度为至少90微米、平均厚度为至少95微米、平均厚度为至少100微米、平均厚度为至少105微米、平均厚度为至少110微米、平均厚度为至少115微米或平均厚度为至少120微米。在另一个实施方案中,肠溶包衣的平均厚度在55微米至100微米之间。在再另一个实施方案中,肠溶包衣的平均厚度在65微米至95微米之间。在特定实施方案中,肠溶包衣的平均厚度为约75微米和85微米。

[0062] 在一些实施方案中,延迟释放组合物包含至少1.25% (w/w)的PVA,例如,至少1.49% (w/w)的PVA。在一些实施方案中,延迟释放组合物包含至少0.44% (w/w)的CaCl₂,例如,至少0.71% (w/w)的CaCl₂。在一些实施方案中,延迟释放组合物包含至少0.93% (w/w)的组氨酸,例如,至少1.49% (w/w)的组氨酸。

[0063] 延迟释放组合物可以包括任何有效量的利那洛肽。在一些实施方案中,例如,组合物包含0.05 µg至6 mg的利那洛肽。在一些实施方案中,例如,组合物包含1 µg至5 mg的利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含25 µg至2 mg的利那洛肽,例如,50 µg至1 mg的利那洛肽。在一些实施方案中,例如,组合物包含0.1 µg至90 µg的利那洛肽。在一些实施方案中,例如,组合物包含0.1 µg至45 µg的利那洛肽。在一些实施方案中,例如,组合物包含0.1 µg至25 µg的利那洛肽。在一些实施方案中,例如,组合物包含30 µg至300 µg的利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含0.05 µg、0.1 µg、0.15 µg、0.25 µg、0.5 µg、0.75 µg、1 µg、1.5 µg、2 µg、2.5 µg、3 µg、3.5 µg、4 µg、4.5 µg、5 µg、7.5 µg、9 µg、10 µg、15 µg、20 µg、25 µg、30 µg、35 µg、36 µg、40 µg、45 µg、50 µg、60 µg、72 µg、75 µg、90 µg、100 µg、145 µg、150 µg、200 µg、250 µg、290 µg、300 µg、350 µg、400 µg、450 µg、500 µg、550 µg、579 µg、600 µg、650 µg、700 µg、750 µg、800 µg、850 µg、900 µg、950 µg或1 mg的利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100 µg至600 µg的利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含300 µg、600 µg、1200 µg或3000 µg的利那洛肽。

[0064] 在一些实施方案中,已经发现,通过在组合物中包括合适量的空间位阻伯胺(例如,氨基酸)组分、阳离子(例如,金属阳离子)组分和/或聚合物组分,可以增加或改进利那洛肽的延迟释放组合物的稳定性。这些组分增加或增强利那洛肽的延迟释放组合物的稳定性,例如,通过预防、减轻和/或减少组合物内利那洛肽的降解(例如,由于水分驱动的降解反应,例如,水解、脱酰氨基化和/或多聚化反应)。例如,在一些实施方案中,已经发现在组合物中加入或包括合适量的阳离子(例如, Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+})增加组合物针对利那洛肽的氧化降解的稳定性。此外,在一些实施方案中,已经发现在组合物中包括合适量的空间位阻伯胺(例如氨基酸(例如,组氨酸)形式)增加组合物针对例如甲醛或相当于利那洛肽的N-末端的甲醛的亲核加成的稳定性,例如,通过充当清除剂和/或通过缓冲组合物。此外,在一些实施方案中,已经发现在组合物中包括合适量的空间位阻伯胺(例如,组氨酸)和阳离子(例如, Ca^{2+})两者增加组合物针对利那洛肽的水解和形成甲醛(Cys^1 -IMD)产物的稳定性。在一些实施方案中,还已经发现在延迟释放组合物中包括合适量的聚合物(例如,聚乙烯吡咯烷酮或聚乙烯醇)增加组合物的稳定性,例如通过降低在组合物内利那洛肽的流动性和/或反应性,例如,通过与利那洛肽(例如,通过玻璃化反应)形成复合物或基质(例如,玻璃化和/或刚性基质),通过防止或减少利那洛肽与水分子之间的氢键形成,和/或通过增强利那洛肽的三维结构完整性。

[0065] 在这方面,在一些实施方案中,已经发现,例如与不含阳离子和/或空间位阻伯胺和/或相同浓度的这些组分的类似组合物相比,将延迟释放药物组合物中的利那洛肽与特定浓度或摩尔比的阳离子和空间位阻伯胺组合引起协同增强或改进组合物内利那洛肽的稳定性。在一些实施方案中,组合物可以包含任何稳定量的空间位阻伯胺组分。在其它实施方案中,组合物包含400:1至1:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在进一步的实施方案中,组合物包含200:1至50:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在其它实施方案中,组合物可以包含150:1至1:100之间的摩尔比的空间位阻伯胺(例如,氨基酸)与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含120:1至80:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含约100:1摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至20:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至25:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至30:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至40:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至50:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至60:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至70:1之间的摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少5:1摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少10:1摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少50:1摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少30:1摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少40:1摩尔比的空间位阻伯胺与利那洛肽。

[0066] 包含在延迟释放组合物中的合适的空间位阻伯胺例如是天然存在的氨基酸(例如,丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异

亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、葡甲胺、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸)、合成氨基酸(例如,羊毛硫氨酸、茶氨酸或1-氨基环己烷)、氨基糖(例如,壳聚糖或葡糖胺)或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的氨基酸:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或其混合物。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的氨基酸:亮氨酸、异亮氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、谷氨酸、组氨酸、半胱氨酸、丙氨酸、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、脯氨酸、色氨酸或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的氨基酸:亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、丙氨酸或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含甲硫氨酸。在一些实施方案中,组合物包含丙氨酸。在一些实施方案中,组合物包含组氨酸。

[0067] 延迟释放组合物可以包含任何稳定量的阳离子(例如,金属阳离子)。在一些实施方案中,组合物包含300:1至1:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在进一步的实施方案中,组合物包含250:1至30:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在其它实施方案中,组合物可以包含100:1至1:100之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至1:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含90:1至2:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含80:1至5:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含70:1至10:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含60:1至20:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含50:1至30:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含约50:1摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含100:1至25:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含80:1至30:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含60:1至40:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少5:1摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少10:1摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少20:1摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少25:1摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少30:1摩尔比的阳离子与利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含至少40:1摩尔比的阳离子与利那洛肽。

[0068] 任何合适的一种或多种阳离子可以包含在组合物中,例如,任何合适的金属阳离子或有机阳离子。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的金属阳离子:钙、钾、镁、锌、铝、铁、锡、锰、铬、钴、镍、钡、钠或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的金属阳离子:钙、钾、镁、锌、铝、锰、铬、钴、镍、钡、钠或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的金属阳离子:铝、钙、钾、钠、镁、锰、锌或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的金属阳离子:钙、镁、锰、锌或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含二价金属阳离子。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的二价金属阳离子: Al^{3+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含 Mg^{2+} 。在一些实施方案中,组合物包含 Ca^{2+} 。在一些实施方案中,组合物包含 Zn^{2+} 。在一些实施方案中,组合物包含 Al^{3+} 。

[0069] 此外,金属阳离子可以以任何合适的形式加入到组合物中,例如具有任何合适的

抗衡离子的任何药学上可接受的盐。合适的金属盐包括,例如,氯化钙、碳酸钙、乙酸钙、氯化镁、乙酸镁、乙酸锌、氯化锌或其混合物。在一些实施方案中,组合物包含氯化钙、氯化镁、乙酸锌或其任何组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含氯化钙。在一些实施方案中,组合物包含氯化镁。在一些实施方案中,组合物包含乙酸锌。合适的有机阳离子包括,例如,氢氧化铵、D-精氨酸、L-精氨酸、叔丁胺、水合乙酸钙、碳酸钙、DL-苹果酸钙、氢氧化钙、胆碱、乙醇胺、乙二胺、甘氨酸、L-组氨酸、L-赖氨酸、氢氧化镁、N-甲基-D-葡萄糖胺、L-鸟氨酸盐酸盐、氢氧化钾、普鲁卡因盐酸盐、L-脯氨酸、吡哆醇、L-丝氨酸、氢氧化钠、DL-色氨酸、氨丁三醇、L-酪氨酸、L-缬氨酸、肉碱、牛磺酸、肌酸苹果酸盐、精氨酸 α -酮戊二酸盐、鸟氨酸 α -酮戊二酸盐、精胺乙酸盐、亚精胺氯化物或其组合或混合物。在一些实施方案中,有机阳离子选自N-甲基D-葡萄糖胺、胆碱、精氨酸、赖氨酸、普鲁卡因、氨丁三醇(TRIS)、精胺、N-甲基-吗啉、葡萄糖胺、N,N-双(2-羟乙基)甘氨酸、二氮杂双环十一碳烯、肌酸、精氨酸乙酯、金刚烷胺、金刚乙胺、鸟氨酸、牛磺酸和瓜氨酸或其任何组合或混合物。

[0070] 组合物可以含有任何稳定量的聚合物。在一些实施方案中,组合物包含1-25重量%之间的聚合物,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,组合物包含1-10重量%之间的聚合物,相对于组合物的总重量。

[0071] 在一些实施方案中,组合物包含2-4重量%之间的聚合物,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,组合物包含0.01-5重量%之间的聚合物。在一些实施方案中,组合物包含0.1-4重量%之间的聚合物。在一些实施方案中,组合物包含约0.71重量%的聚合物。在一些实施方案中,组合物包含约3.59重量%的聚合物。

[0072] 在一些实施方案中,聚合物充当延迟释放组合物内的稳定剂、保护性包衣两者或充当成膜剂。在一些实施方案中,延迟释放组合物包含80:1至300:1之间的(例如,100:1至200:1之间的、110:1至190:1之间的或甚至120:1至180:1之间的)摩尔比的聚合物(例如,PVP或PVA)与利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物包含大于约80:1(例如,大于约100:1或甚至大于约120:1)摩尔比的聚合物(例如,PVP或PVA)与利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物包含10:1至300:1之间的(例如,80:1至200:1之间的,100:1至180:1之间的或甚至110:1至150:1之间的)重量比的聚合物(例如,PVP或PVA)与利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物包含100:1至500:1之间的(例如,200:1至400:1之间的、250:1至350:1之间的或甚至300:1至350:1之间的)重量比的聚合物(例如,PVP或PVA)与利那洛肽。

[0073] 包含在延迟释放组合物中的合适的聚合物例如是聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯醇低过氧化物(PVA-LP)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素、甲基丙烯酸酯聚合物、环糊精、糊精、葡聚糖、聚丙烯酸、壳聚糖、瓜尔胶、黄原胶、聚环氧乙烷(例如,聚环氧乙烷环氧丙烷)、聚(乙烯基磺酸钠)、聚乙二醇、聚(精氨酸)、聚卡波菲、聚乙烯吡咯烷酮-共聚-乙酸乙烯酯、泊洛沙姆(例如,可从BASF获得的Pluronic[®]产物)、藻酸盐、海藻糖、蔗糖、菊粉或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含选自以下的聚合物:PVP、PVA、甲基丙烯酸酯聚合物、环糊精、葡聚糖、聚丙烯酸、壳聚糖、瓜尔胶、黄原胶、聚环氧乙烷、聚乙二醇、聚(精氨酸)、聚卡波菲、聚乙烯吡咯烷酮-共聚-乙酸乙烯酯、泊洛沙姆或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含PVP、PVA、聚环氧乙烷或其混合物。在一些实施方案中,组合物包含PVP、PVA或其混合物。在一些实施方案中,组合物

包含PVP。在一些实施方案中,组合物包含PVA。

[0074] 在一些实施方案中,组合物包含两种或更多种稳定剂。例如,组合物可以包括稳定量的聚合物和稳定量的空间位阻伯胺。此外,组合物可以包括稳定量的聚合物和稳定量的阳离子(例如,金属阳离子)。此外,组合物可以包括稳定量的空间位阻伯胺和稳定量的阳离子(例如,金属阳离子)。在一些实施方案中,组合物包含稳定量的聚合物、稳定量的空间位阻伯胺和稳定量的阳离子(例如,金属阳离子)。

[0075] 在一些实施方案中,延迟释放组合物包含稳定量的PVP和稳定量的选自以下的氨基酸:组氨酸、丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或其混合物。在一些实施方案中,组合物包含稳定量的PVP和稳定量的选自以下的氨基酸:丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸、缬氨酸或其混合物。在一些实施方案中,组合物包含稳定量的PVP和稳定量的组氨酸。

[0076] 在一些实施方案中,延迟释放组合物包含稳定量的PVP和稳定量的阳离子(例如,金属阳离子)。在一些实施方案中,组合物包含稳定量的PVP和稳定量的二价金属阳离子。在一些实施方案中,组合物包含稳定量的PVP和稳定量的 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 或其盐或其组合或混合物。在一些实施方案中,组合物包含稳定量的PVP和稳定量的 Ca^{2+} 或其盐。在一些实施方案中,组合物包含稳定量的PVP和稳定量的 Mg^{2+} 或其盐。在一些实施方案中,组合物包含稳定量的PVP和稳定量的 Zn^{2+} 或其盐。

[0077] 在一些实施方案中,延迟释放组合物包含稳定量的选自组氨酸的氨基酸和稳定量的选自以下的二价金属阳离子: Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 或其盐或其组合或混合物。在一些实施方案中,延迟释放组合物包含(i) 稳定量的PVP或PVA、(ii) 稳定量的组氨酸和(iii) 稳定量的 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 或其盐或其组合或混合物。

[0078] 在一些实施方案中,组合物包含(i) 0.1-30重量%之间的聚合物,(ii) 150:1至10:1 之间的摩尔比的伯胺与利那洛肽的空间位阻伯胺(例如,氨基酸),和(iii) 60:1至40:1之间的摩尔比的阳离子与利那洛肽的阳离子(例如,金属阳离子)。

[0079] 延迟释放组合物(例如,延迟释放片剂)也可以包含任何一种或多种填充剂。合适的填充剂包括但不限于淀粉、碳酸钙、硫酸钙、羟丙基甲基纤维素、果糖、甲基纤维素、葡萄糖结合剂、右旋糖、葡聚糖、乳糖醇、麦芽糖、蔗糖、山梨醇、异麦芽酮糖醇、预胶化淀粉、磷酸二钙、微晶纤维素、甘露醇、明胶、海藻糖、赤藓糖醇、麦芽糖醇、乳糖、葡萄糖或其组合或其混合物。在一些实施方案中,填充剂是异麦芽酮糖醇。在一些实施方案中,填充剂是明胶。在一些实施方案中,填充剂是甘露醇。在一些实施方案中,填充剂是预胶化淀粉。在一些实施方案中,填充剂是微晶纤维素。

[0080] 延迟释放组合物(例如,延迟释放片剂)可以包含任何合适浓度的填充剂。在一些实施方案中,例如,组合物包含0.1-99重量%浓度的一种或多种填充剂,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,例如,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为1-95重量%的一种或多种填充剂,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,例如,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为10-90重量%的一种或多种填充剂,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,例如,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为20-90重量%的一种或多种填充剂,相

对于组合物的总重量。在一些实施方案中,例如,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为25-85重量%的一种或多种填充剂,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,例如,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为30-80重量%的一种或多种填充剂,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,例如,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为40-70重量%的一种或多种填充剂,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,例如,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为10-60重量%的一种或多种填充剂,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,例如,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为20-50重量%的一种或多种填充剂,相对于组合物的总重量。在一些实施方案中,组合物包含一种或多种填充剂,其浓度为至少20重量%,例如,至少40重量%、至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%或至少90重量%,相对于组合物的总重量。

[0081] 在一些实施方案中,延迟释放组合物(例如,延迟释放膜)包含一种或多种增塑剂。合适的增塑剂包括但不限于聚乙二醇、丙二醇、甘油(glycerin)、甘油(glycerol)、甘油一乙酸酯、甘油二乙酸酯、甘油三乙酸酯、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、triethyl titrate、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、蓖麻油、乙酰化的甘油一酸酯、山梨醇或其组合。在示例性实施方案中,制剂中增塑剂的浓度可以是约0至约30重量%,例如,约1至约20重量%、约0至约10重量%、约1至约5重量%或甚至0至约4重量%。

[0082] 在一些实施方案中,延迟释放组合物包含成膜剂、水溶性聚合物、pH敏感性聚合物、可生物降解的聚合物或其组合。可以用于本发明的口服溶解制剂的水溶性、pH敏感性或可生物降解的聚合物包括但不限于纤维素衍生物、合成聚合物聚丙烯酸酯和天然树胶。例如,用于本发明的口服溶解制剂的水溶性聚合物可以包括但不限于甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、直链淀粉、葡聚糖、酪蛋白、支链淀粉、明胶、果胶、琼脂、角叉菜胶、黄原胶、黄蓍胶、瓜尔胶、金合欢胶、阿拉伯胶、聚乙二醇、聚环氧乙烷、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、环糊精、羧基乙烯基聚合物、藻酸钠、聚丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯或其混合物。在示例性实施方案中,制剂中水溶性聚合物的浓度可以是约20%至约90% (重量),优选在约40%至约80% (重量)之间。

[0083] 在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH (也称为溶解pH)为6.0的Eudagrit® L100。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为7.0的Eudagrit® S100。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为5.6的Eudagrit® L-30D。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为6.8的Eudagrit® FS 30D。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为5.5的Eudagrit® L100-55。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为5.0的聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为4.5-4.8的邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为5.2的邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素50。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为5.4的邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素55。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为4.8的乙酸偏苯三酸纤维素。在一些实施方案中,pH敏感性聚合物是阈值pH为5.0的乙酸邻苯二甲酸纤维素。在一些实施方案中,延迟释放组合物包含上述pH敏感性聚合物的组合。

[0084] 受益于本公开,本领域技术人员将理解,可以包括其它组分以增强延迟释放组合

物的一种或多种性质。在一些实施方案中,例如,延迟释放组合物可以包括一种或多种崩解剂、润滑剂、抗结块添加剂、抗微生物剂、消泡剂、乳化剂、表面活性剂、缓冲剂和/或着色剂。

[0085] 合适的崩解剂包括,例如,琼脂-琼脂、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、聚维酮、波尔阿克林林钾、乙醇酸淀粉钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预胶化淀粉、粘土、其它藻胶、其它纤维素、树胶及其混合物。在一些实施方案中,崩解剂是交聚维酮。在一些实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0086] 合适的润滑剂包括,例如,硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨醇、甘露醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂、syloid硅胶(AEROSIL® 200, W.R. Grace Co., Baltimore, MD USA)、合成二氧化硅的凝结的气雾剂(Evonik Degussa Co., Plano, TX USA)、热解二氧化硅(CAB-O-SIL, Cabot Co., Boston, MA USA)及其混合物。

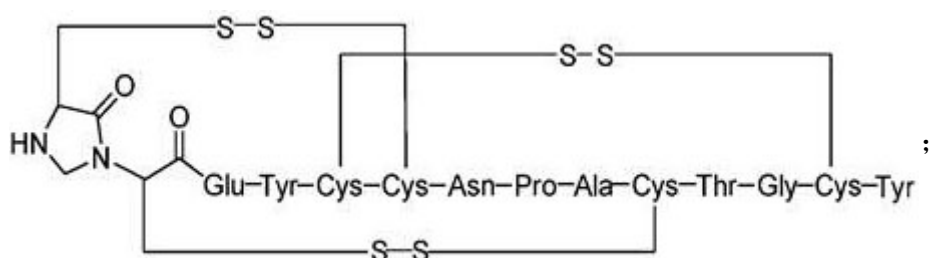
[0087] 合适的抗结块添加剂包括,例如,硅酸钙、硅酸镁、二氧化硅、胶体二氧化硅、滑石、甘油基及其混合物。

[0088] 可以用作例如利那洛肽组合物的防腐剂的合适的抗微生物添加剂包括,例如,苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲酸、苄醇、对羟基苯甲酸丁酯、氯化十六烷基吡啶鎓、甲酚、氯丁醇、脱氢乙酸、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、苯酚、苯乙醇、苯氧基乙醇、乙酸苯汞、硝酸苯汞、山梨酸钾、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、脱氢乙酸钠、丙酸钠、山梨酸、硫柳汞、百里酚及其混合物。

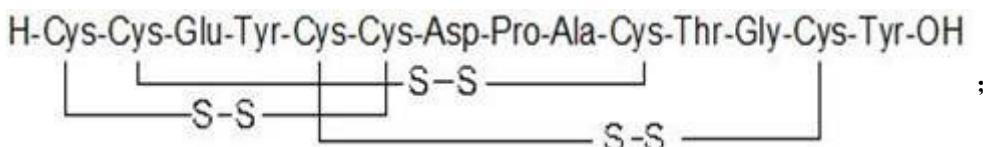
[0089] 组合物还可以包含任何合适的药学上可接受的载体或介质。合适的药学上可接受的载体包括,例如,任何溶剂、分散剂、pH缓冲剂、包衣、吸收促进剂、受控释放剂和一种或多种惰性赋形剂(例如,填充剂、淀粉、多元醇、成粒剂、微晶纤维素、稀释剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂)等。此外,组合物可以含有任何期望的另外的组分、添加剂和/或物类,例如,表面活性添加剂、分散添加剂、湿润剂、悬浮剂、增溶剂、缓冲剂、崩解剂、防腐剂、着色剂、调味剂等。在一些实施方案中,组合物包含一种或多种与利那洛肽相互作用的离子物类。

[0090] 在一些实施方案中,提供了包含利那洛肽和一种或多种选自以下的肽的药物组合物:

i. 肽(“Cys¹-IMD”)或其药学上可接受的盐,其中肽包含以下氨基酸结构:

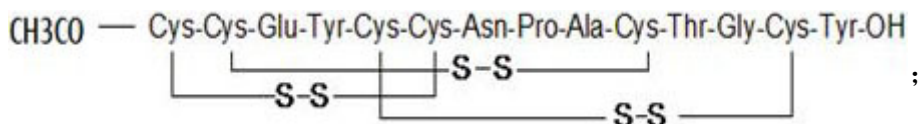


ii. 水解肽(“Asp⁷”)或其药学上可接受的盐,其中肽包含以下氨基酸结构:



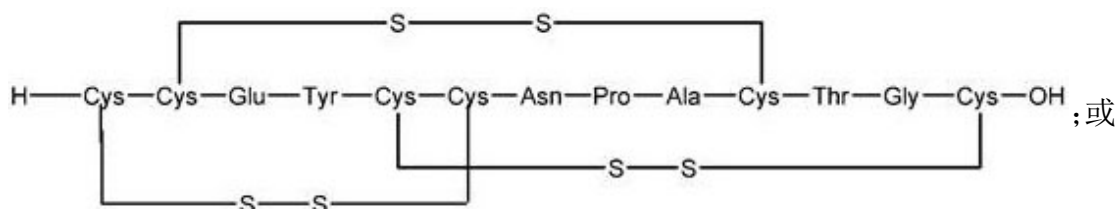
iii. 乙酰化肽(“Cys¹-N-乙酰基”)或其药学上可接受的盐,其中肽包含以下氨基

酸结构:

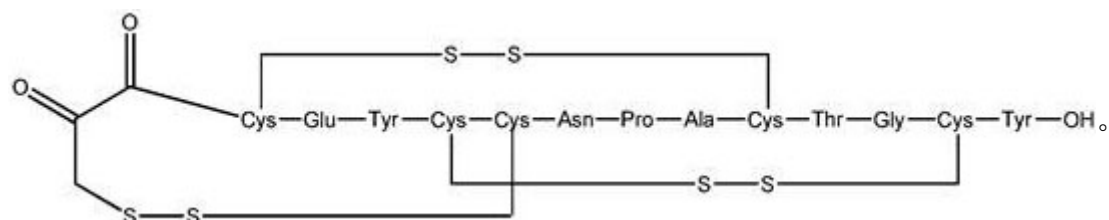


iv. 利那洛肽三硫化物肽或其药学上可接受的盐,其中肽包含氨基酸序列Cys Cys Glu Tyr Cys Cys Asn Pro Ala Cys Thr Gly Cys Tyr,其中另外的硫原子可以附着于六个半胱氨酰硫中的任一个;

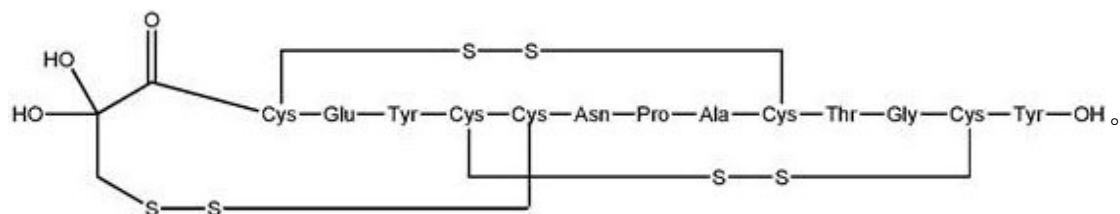
v. 肽(“Des-Tyr¹⁴”)或其药学上可接受的盐,其中肽包含以下氨基酸结构:



vi. 肽(Cys¹-α-酮)或其药学上可接受的盐,其中肽包含以下氨基酸结构:



[0091] 在一些实施方案中,Cys¹-α-酮肽可以以其水合形式或其药学上可接受的盐存在,其中肽包含以下氨基酸结构:



本领域技术人员将认识到Cys¹-α-酮肽将容易在其水合物和酮形式之间转化。

[0092] 在一些实施方案中,Cys¹-α-酮肽占小于组合物的约15重量%、小于组合物的约10重量%、小于组合物的约7重量%、小于组合物的约5重量%、小于组合物的约4重量%、小于组合物的约3重量%、小于组合物的约2重量%、小于组合物的约1.5重量%或小于组合物的约1重量%。在其它示例性实施方案中,Cys¹-α-酮肽占组合物的约0.01%至约15重量%、组合物的约0.05%至约10重量%、组合物的约0.05%至约7重量%或组合物的约0.05%至约5重量%。

[0093] 在一些实施方案中,Cys¹-IMD肽占小于组合物的约15重量%、小于组合物的约10重量%、小于组合物的约7重量%、小于组合物的约5重量%、小于组合物的约4重量%、小于组合物的约3.5重量%、小于组合物的约3重量%、小于组合物的约2重量%或小于组合物的约1重量%。在其它示例性实施方案中,Cys¹-IMD肽占组合物的约0.01%至约15重量%、组合物的约0.05%至约10重量%、组合物的约0.05%至约7重量%或组合物的约0.05%至约5重量%。

[0094] 在一些实施方案中,水解肽(“Asp⁷”)占小于组合物的约15重量%、小于组合物的约10重量%、小于组合物的约7重量%、小于组合物的约5重量%、小于组合物的约4重量%、小于组合物的约3.5重量%、小于组合物的约3重量%、小于组合物的约2重量%或小于组合物的约1重

量%。在其它示例性实施方案中,水解肽(“Asp⁷”)占组合物的约0.01%至约15重量%、组合物的约0.05%至约10重量%、组合物的约0.05%至约7重量%或组合物的约0.05%至约5重量%。

[0095] 在一些实施方案中,乙酰化肽(“Cys¹-N-乙酰基”)占小于组合物的约15重量%、小于组合物的约10重量%、小于组合物的约7重量%、小于组合物的约5重量%、小于组合物的约4重量%、小于组合物的约3.5重量%、小于组合物的约3重量%、小于组合物的约2重量%或小于组合物的约1重量%。在其它示例性实施方案中,乙酰化肽(“Cys¹-N-乙酰基”)占组合物的约0.01%至约15重量%、组合物的约0.05%至约10重量%、组合物的约0.05%至约7重量%或组合物的约0.05%至约5重量%。

[0096] 在一些实施方案中,利那洛肽三硫化物肽占小于组合物的约15重量%、小于组合物的约10重量%、小于组合物的约7重量%、小于组合物的约5重量%、小于组合物的约4重量%、小于组合物的约3.5重量%、小于组合物的约3重量%、小于组合物的约2重量%或小于组合物的约1重量%。在其它示例性实施方案中,利那洛肽三硫化物肽占组合物的约0.01%至约15重量%、组合物的约0.05%至约10重量%、组合物的约0.05%至约7重量%或组合物的约0.05%至约5重量%。

[0097] 在一些实施方案中,Des-Tyr¹⁴肽占小于组合物的约15重量%、小于组合物的约10重量%、小于组合物的约7重量%、小于组合物的约5重量%、小于组合物的约4重量%、小于组合物的约3.5重量%、小于组合物的约3重量%、小于组合物的约2重量%或小于组合物的约1重量%。在其它示例性实施方案中,Des-Tyr¹⁴肽占组合物的约0.01%至约15重量%、组合物的约0.05%至约10重量%、组合物的约0.05%至约7重量%或组合物的约0.05%至约5重量%。

[0098] 在一些实施方案中,组合物包含利那洛肽和任何期望浓度的多聚体。在一些实施方案中,组合物包含小于10重量%的一种或多种多聚体。在一些实施方案中,组合物包含0.5-1重量%之间的一种或多种多聚体。

[0099] 在一些实施方案中,组合物包含有效量的利那洛肽和任何期望量的还原形式的利那洛肽。如本文所用,术语“还原形式的利那洛肽”是指在半胱氨酸氨基酸之间不具有二硫键的利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含小于10重量%的还原形式的利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含0.5-1重量%之间的还原形式的利那洛肽。

[0100] 在一些实施方案中,组合物包含有效量的利那洛肽和任何期望量的合成形式的利那洛肽。如本文所用,术语“合成形式的利那洛肽”是指在Cys₁与Cys₁₀之间、Cys₁与Cys₁₃之间、Cys₁与Cys₅之间、Cys₁与Cys₂之间、Cys₂与Cys₆之间、Cys₂与Cys₁₃之间、Cys₂与Cys₅之间、Cys₅与Cys₆,和/或在Cys₅与Cys₁₀之间具有二硫键的利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含0.5-1重量%之间的的合成形式的利那洛肽。在一些实施方案中,组合物包含小于10重量%的合成形式的利那洛肽。

[0101] 在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约10重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约8重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约7重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约6.5重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约6重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约5.5重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约5重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约4重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约3重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约2.5重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约

2重量%。在一些实施方案中,组合物的总降解浓度小于约1重量%。

[0102] 在一些实施方案中,组合物可以通过喷雾干燥来制备,喷雾干燥是用于制备药物的微粒(例如,微胶囊或微球)的技术。喷雾干燥的肽通常在溶解时保留其生物活性,并且可以具有有用的物理特性,包括均匀的粒度和球形形状。此外,通过喷雾干燥制备的微粒通常是自由流动的,这有助于药物制造过程,例如形成片剂和填充胶囊。喷雾干燥方法也是有用的,因为它们可以容易地按比例放大用于临床和商业制造。在一个实施方案中,喷雾缓冲液包含HCl、组氨酸、1.5% PVA和0.6% 滑石。该制剂可以用于生产30-1200 μ g之间的较低剂量范围。

[0103] 当给药时,组合物将溶解以在胃肠道的靶向区域释放利那洛肽。制剂可以在由许多不同因素确定的时间段内释放利那洛肽。这些因素包括制剂的尺寸、利那洛肽的浓度和利那洛肽如何分散在整个制剂中。例如,通过改变制剂的厚度和表面积,可以调节溶解速率。浓稠制剂将比其它方面类似的稀制剂溶解得更慢,并且可能是给予高剂量的利那洛肽所期望的。

[0104] 在一些实施方案中,延迟释放组合物在靶向pH条件下的崩解速率小于约60分钟。在一些实施方案中,延迟释放组合物在靶向pH条件下的崩解速率小于约30分钟。在一些实施方案中,延迟释放组合物的崩解速率小于约25分钟。在一些实施方案中,延迟释放组合物的崩解速率小于约20分钟。在一些实施方案中,延迟释放组合物的崩解速率小于约15分钟。在一些实施方案中,延迟释放组合物的崩解速率小于约10分钟。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境后小于约30分钟内崩解。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境后小于约25分钟内崩解。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境后小于约20分钟内崩解。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境后小于约15分钟内崩解。

[0105] 在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境60分钟内释放至少约75%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境30分钟内释放至少约75%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境30分钟内释放至少约80%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境30分钟内释放至少约85%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境30分钟内释放至少约90%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境30分钟内释放至少约95%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境30分钟内释放至少约99%的其中所含的利那洛肽。

[0106] 在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境15分钟内释放至少约40%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境15分钟内释放至少约50%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境15分钟内释放至少约60%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境15分钟内释放至少约70%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境15分钟内释放至少约80%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境15分钟内释放至少约85%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境15分钟内释放至少约90%的其中所含的利那

洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境15分钟内释放至少约95%的其中所含的利那洛肽。

[0107] 在一些实施方案中,延迟释放组合物在进入靶向环境约2分钟至约2小时之间释放至少约80%的其中所含的利那洛肽。

[0108] 在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于5的pH 30分钟内释放至少约75%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于5的pH 30分钟内释放至少约80%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于5的pH 30分钟内释放至少约85%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于5的pH 30分钟内释放至少约90%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于5的pH 30分钟内释放至少约95%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于5的pH 30分钟内释放至少约99%的其中所含的利那洛肽。

[0109] 在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于7的pH 30分钟内释放至少约75%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于7的pH 30分钟内释放至少约80%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于7的pH 30分钟内释放至少约85%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于7的pH 30分钟内释放至少约90%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于7的pH 30分钟内释放至少约95%的其中所含的利那洛肽。在一些实施方案中,延迟释放组合物在接触大于7的pH 30分钟内释放至少约99%的其中所含的利那洛肽。

[0110] 在一些实施方案中,配制利那洛肽DR组合物用于将利那洛肽递送到回肠、回肠末或结肠。在一些实施方案中,配制利那洛肽DR组合物用于将利那洛肽递送到回肠或回肠区。在一些实施方案中,配制利那洛肽DR组合物用于将利那洛肽递送到回肠末内至升结肠(例如,在回盲肠连接处或附近)。

[0111] 在一些实施方案中,将组合物或口服剂型作为片剂、胶囊或小袋给予需要其的儿童患者。在一些实施方案中,打开包含组合物的小袋,并将内容物喷洒到食物(例如苹果酱)上或搅拌到食物(例如苹果酱)中或饮料(例如水)中。在一些实施方案中,将胶囊与流体(例如水)整个吞咽,或打开并喷洒到食物或饮料上或搅拌到食物或饮料中。片剂可以整个吞咽,可以压碎并搅拌到食物或饮料中或者可以配制成可咀嚼片剂。

[0112] 给予药物组合物是疾病或病症的有效治疗方案的受试者或患者优选是人,但可以是任何动物,包括临床试验或筛选或活性实验背景下的实验室动物。因此,如本领域普通技术人员可以容易地理解的,本文所述的方法、化合物和组合物特别适合于给予任何动物,特别是哺乳动物,并且包括但绝不限于人、啮齿动物和非啮齿动物(例如猫或犬受试者)、农场动物(例如但不限于牛、马、山羊、绵羊和猪受试者)、野生动物(无论在野生还是在动物园中)、研究动物(例如小鼠、大鼠、兔、山羊、绵羊、猪、狗、猫等)、禽类(例如鸡、火鸡、鸣禽等),例如用于兽医医疗用途。

[0113] 在一些实施方案中,利那洛肽组合物可以配制成用于直肠给药的直肠剂型。直肠剂型包括但不限于直肠栓剂、直肠泡沫或气雾剂、灌肠剂、直肠凝胶和直肠软膏。在一些实施方案中,可以将直肠剂型给予需要其的患者。在一些实施方案中,可以将直肠剂型给予儿

科或老年患者。

[0114] 本发明的另一方面是制备延迟释放组合物的方法,所述方法包括:制备利那洛肽基础、预颗粒化的填料和安慰剂基础;和将共利那洛肽基础、预颗粒化的填料和安慰剂基础共混并压制成片剂。在一些实施方案中,通过湿法制粒并在共混并压制成片剂之前干燥来制备预颗粒化的填料。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向片剂施加底包衣。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向片剂施加肠溶包衣或功能性包衣。

[0115] 本发明的另一方面是制备延迟释放组合物的方法,所述方法包括:制备包含利那洛肽或其药学上可接受的盐的水性溶液;和将所述水性溶液施加到药学上可接受的载体。

[0116] 定义

如本文所用,除非另有说明,否则术语“延迟释放”是指组合物在胃肠道的靶向区域中溶解、熔化、崩解、液化等,使得基本上所有的利那洛肽不再保留在制剂、组合物或剂型中。延迟释放组合物包括持续释放组合物、胃滞留组合物、靶向释放组合物(例如,结肠释放组合物或靶向回肠瓣的组合物等)、延长释放组合物和/或其组合。

[0117] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“延迟释放组合物”(“DR”)是指组合物是在口服给药后在不是立即的时间释放利那洛肽的剂型。

[0118] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“延长释放组合物”是指组合物是在给药后延长的时间段释放利那洛肽的剂型。与立即释放组合物相比,这使得给药频率降低。

[0119] 如本文所用,除非另有说明,否则“崩解”和“释放”在本文中用于指包含利那洛肽的胶囊、膜、珠或片剂在口腔环境中溶解、熔化、崩解、液化等,使得基本上所有的利那洛肽不再保持为制剂形式,例如,pH 大于5或7或在磷酸盐缓冲液溶液中并保持在 $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

[0120] 当提及利那洛肽从组合物中释放时,除非另有说明,否则术语“释放形式”在本文中用于指利那洛肽不再保持为组合物形式。

[0121] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“进入靶向环境”是指组合物在患者体内在其靶向器官或段或在旨在利那洛肽释放的GI的段(例如,pH 大于5或7)内接触。

[0122] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“下胃肠(GI)”是指胃肠道的远端段,例如,回肠、末端回肠、回盲瓣或结肠。

[0123] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“上胃肠(GI)”是指胃肠道的近段,例如,胃、十二指肠和/或空肠。

[0124] 如本文所用,除非另有说明,否则“稳定剂”是指以稳定量包括在组合物中的组合物的聚合物、空间位阻伯胺(例如,氨基酸)或阳离子(例如,金属阳离子)组分。例如,聚合物稳定剂是以稳定量包括在组合物中的聚合物。类似地,空间位阻伯胺稳定剂是以稳定量包括在组合物中的空间位阻伯胺。此外,阳离子稳定剂是以稳定量包括在组合物中的阳离子。

[0125] 如本文所用,除非另有说明,否则“稳定量”是指与不具有稳定量的相同组分的类似组合物相比,组分增加组合物中的利那洛肽的稳定性的聚合物、空间位阻伯胺(例如,氨基酸)或金属阳离子组分在组合物内的浓度。

[0126] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“基本上所有”是指至少约90%,例如,至少约95%或甚至至少约99%。

[0127] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“分离的和纯化的”是指至少95%的纯度(例如,至少96%的纯度、至少97%的纯度、至少98%的纯度或甚至至少99%的纯度),如例如通过使

用HPLC的色谱纯度测量的。

[0128] 如本文所用,除非另有说明,否则“治疗有效量”是指当给予哺乳动物利那洛肽或其药学上可接受的盐用于治疗状态、病症或病况时足以实现治疗(如下所定义)的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重性和待治疗的哺乳动物的年龄、性别、体重、身体状况和响应性而变化。例如,治疗有效量的利那洛肽或其药学上可接受的盐或水合物可以是有效治疗胃肠病症(包括肠易激综合征伴便秘)的量。

[0129] 如本文所用,除非另有指示,否则“药学上可接受的”是指在动物或人中的体内应用是生物学或药理学相容的,并且优选是指由联邦或州政府的管理机构批准的或在美国药典或其它公认的药典中列出的用于动物(并且更特别是人)的药物。

[0130] 如本文所用,除非另有说明,否则所有其动词形式的术语“治疗”在本文中用于指缓解、减轻、预防和/或管理受试者的病症的至少一个症状,所述病症包括例如胃肠病症,例如肠易激综合征伴便秘。在本发明的含义内,术语“治疗”还表示阻止、延迟发作(即,疾病的临床表现之前的时段)和/或减轻疾病发展或恶化的风险。术语“治疗”是指如上定义的“治疗”的行为。

[0131] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“预防”是指预防性治疗处于发展病况(例如,压力相关的病症)的风险中的受试者,导致受试者将发展病况的概率降低。

[0132] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“不利事件”是指给予药物产品的患者或临床研究受试者中的任何不适当的医学事件,并且其不一定与治疗具有因果关系。例如,一种不利事件是腹泻。

[0133] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“添加剂”是指药学上可接受的添加剂。药学上可接受的添加剂包括但不限于粘结剂、崩解剂、分散添加剂、润滑剂、助流剂、抗氧化剂、包衣添加剂、稀释剂、表面活性剂、调味添加剂、湿润剂、吸收促进添加剂、受控释放添加剂、抗结块添加剂、抗微生物剂(例如、防腐剂)、着色剂、干燥剂、增塑剂和染料。

[0134] 如本文所用,除非另有说明,否则“赋形剂”是任何药学上可接受的添加剂、填料、粘结剂或试剂。

[0135] 如本文所用,除非另有指示,否则“压力条件”是指40℃和75%相对湿度(RH)。

[0136] 如本文所用,除非另有说明,否则术语“约”和“大约”是指在特定值的可接受的误差范围内,如本领域普通技术人员确定的,这将部分取决于如何测量或确定该值,即测量系统的限制。例如,“约”可以指根据本领域的实践在1个或大于1个标准偏差内。或者,关于组合物的“约”可以指加或减至多20%,优选至多10%的范围。或者,特别是关于生物系统或过程,该术语可以指在一个数量级内,优选在5倍内,并且更优选在2倍内的值。在本申请和权利要求中描述了特定值,除非另有说明,否则术语“约”是指在特定值的可接受的误差范围内。

[0137] 除非另有说明,否则本文中提及的所有重量百分比(即,“重量%”和“重量%(wt.%)”和w/w)相对于药物组合物的总重量测量。

[0138] 当用于提及组合物时,本文所用的术语“基本上由……组成”及其变体是指组合物包括利那洛肽和其它期望的药学上无活性的添加剂、赋形剂和/或组分(例如,聚合物、空间位阻伯胺、阳离子、填充剂、粘结剂、载体、赋形剂、稀释剂、崩解添加剂、润滑剂、溶剂、分散剂、包衣添加剂、吸收促进添加剂、水解产物、甲醛亚胺产物、氧化产物、乙酰化产物、脱酰氨

基化产物、多聚体、受控释放添加剂、抗结块添加剂、抗微生物添加剂、防腐剂、甜味添加剂、着色剂、调味剂、干燥剂、增塑剂、染料等), 并且不含一种或多种其它活性药物成分。

实施例

[0139] 以下实施例仅说明本发明, 并且不应解释为以任何方式限制本发明的范围, 因为本发明所包括的许多变化和等价物在本领域技术人员阅读本公开后将变得显而易见。

[0140] 包含含有单位剂量的利那洛肽的芯立即释放片剂的肠溶包衣的片剂可以用仅在肠的远端段的pH条件下溶解的包衣来包衣, 使得利那洛肽将在下GI道中释放。

[0141] 可以使用本领域已知的标准技术(例如化学合成或重组表达)然后使用标准技术纯化来生产和纯化利那洛肽或其药学上可接受的盐。

[0142] 用于珠的利那洛肽包衣溶液的制备: 将约32 g至42 g的净化水与盐酸混合以产生pH在1.5-2.0之间的溶液。将阳离子(如果使用)以提供期望的浓度的量加入到溶液中, 并将溶液混合足够的时间以生产澄清溶液。将空间位阻伯胺(如果使用)以提供期望的浓度的量加入到溶液中, 并将溶液混合足够的时间以生产澄清溶液。如果期望, 然后加入其它添加剂, 例如抗氧化剂。测试溶液的pH, 并且如果需要, 加入盐酸, 以生产pH在1.5-2.0之间的溶液。然后将粘结剂加入到溶液中, 然后将混合物搅拌足够的时间以实现澄清溶液。将期望量的利那洛肽加入到溶液中, 并混合30-100分钟, 以提供包衣溶液。

[0143] 在一个实施方案中, 包衣溶液包含利那洛肽、组氨酸、1.5%的PVA和0.6%的滑石。该制剂可以用于生产30-300 μ g之间的剂量范围。

[0144] 活性珠的制备: 将约30-36 g干燥的微晶纤维素珠加入到微型柱流化床包衣机中。在分层之前, 将微晶纤维素珠流化并加热。接着, 将包衣溶液分层到珠。通过控制入口温度、喷雾速率、雾化压力和风量, 将喷雾温度控制在24 $^{\circ}$ C至55 $^{\circ}$ C之间。在将全部包衣溶液分层到珠之后, 将珠干燥。该方法的产物称为活性珠。

[0145] 实施例1

延迟释放利那洛肽片剂

可以将利那洛肽配制成用于延迟药物释放的片剂。与等体积的珠相比, 片剂具有小得多的比表面积, 这使得它们潜在地更不易于受到环境因素(例如湿度、氧化、脱酰氨基化等)诱导的降解。此外, 当需要肠溶包衣时, 片剂的较小的表面积可能变得有利, 因为需要少得多的包衣材料来覆盖剂型的表面。

[0146] 肠溶包衣可以在片剂包衣锅中施用, 并且用于延迟释放珠的包衣可以用于片剂以形成延迟释放片剂。片剂上包衣聚合物的量可以在5-60% (重量增加) 变化, 这取决于片剂的大小、形状和表面性质。可以将底包衣施用到片剂以将利那洛肽与肠溶包衣或功能性包衣分离。

[0147] 实施例2

肠溶包衣片剂

表1: Eudragit[®] FS30D包衣的利那洛肽延迟释放(DR)片剂组合

	成分	重量%	重量, 以 kg 计
流化床制粒			
1.	利那洛肽	0.3	2.94
2	异麦芽酮糖醇	93.7	937
3	组氨酸	0.46	4.6
4	二水合氯化钙	2.57	25.7
5	聚乙烯吡咯烷酮(PVP)	3	30
6	0.01N HCl	适量	适量
7	净化水	适量	适量
共混并压制			
i	利那洛肽颗粒	27.85	139.25
ii	异麦芽酮糖醇	60.9	304.5
iii	交聚维酮	10	50
iv	硬脂酸镁	0.75	3.75
vi	滑石	0.5	2.5
肠溶包衣			
	利那洛肽片剂	75.19	1000
	Eudragit® FS 30D	22.56	1000
	PlasACRYL	2.25	150
	净化水*	-	500
	总干重	100	1330

制造方法:

A. 片剂

通过在水中溶解PVP、组氨酸和氯化钙,调节溶液pH至2,并溶解利那洛肽,可以制备制粒溶液。通过在填料异麦芽酮糖醇上喷雾制粒溶液,在流化床中进行制粒。在制粒结束时,将颗粒干燥30分钟。随后将颗粒与片剂组分(包括异麦芽酮糖醇、交聚维酮、硬脂酸镁和滑石)共混直至均匀,并压制成片剂。

[0148] B. 肠溶包衣

对于片剂包衣,将利那洛肽芯片剂放置在锅包衣器并加热至多35℃。开始时片剂用Eudragit® FS 30 D悬浮液包衣,产品温度保持在28℃至32℃,并且雾化空气压力在3巴。在包衣结束时,排出片剂并将它们放置在循环空气烘箱中并在40℃下干燥2小时。

[0149] 类似地,也可以施用其它肠溶包衣(例如Eudragit® L、S、乙基纤维素、HPMCAS、PVAP、CAP、CAS等)以形成各种重量增加的延迟释放片剂。

[0150] 实施例3

包含利那洛肽的延迟释放组合物

可以配制包含利那洛肽的延迟释放胶囊以靶向回肠或结肠(例如,回肠、回肠末和/或升结肠)。配制组合物以包括基于利那洛肽片剂、胶囊的肠溶包衣或包含在硬明胶胶囊中的利那洛肽包衣的珠的pH触发的释放。可以配制组合物以进一步包含稳定添加剂,例如二价阳离子和氨基酸。PVA可以用作粘结剂以及利那洛肽与肠溶包衣之间的保护层。利那洛肽或具有PVA外包衣(作为珠、胶囊或片剂)的利那洛肽可以用另外的肠溶包衣(例如,Eudragit® FS30D、Eudragit® S100、Eudragit® L100、Eudragit® L100-55、Eudragit® L 30D-55)进行包衣,所述肠溶包衣以pH依赖性方式溶解,以在GI道的回肠中的合适的pH(为7)下释放。肠溶包衣可以由不同比率(例如,50/50比率)组合不同类型的Eudragit® (Eudragit® S100/Eudragit® L100);各种比率的Eudragit® S100/Eudragit® L100-55;各种比率的Eudragit® FS30D/Eudragit® L 30D-55、Eudragit® FS30D/Eudragit® S/Eudragit® RS或EC的共混物组成。组合物可以进一步包含其它赋形剂,包括增塑剂,例如柠檬酸三乙酯。包衣可以进一步包含崩解剂作为悬浮的固体以加速相关的pH触发的释放,产生混合系统,如交联羧甲基纤维素钠/Eudragit® S。为了便于加工,可以使用抗粘剂(例如,滑石、Aerosil® 200或PlasAcryl™)来防止珠粘连。

[0151] 另外,可以施用两种Eudragit® 包衣以确保一旦达到GI道中期望的pH区就迅速释放,包括部分中和的包衣系统。缓冲剂(例如磷酸氢钾)可以包括在两个Eudragit® 膜中的一个中。可选的非Eudragit® pH依赖性膜包衣包括醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS,例如,Aquat® AS-HF)、醋酸邻苯二甲酸纤维素(CAP,例如,Aquateric®)或虫胶。

[0152] 实施例4

示例性肽的含量和纯度的测量

利那洛肽、咪唑啉酮降解产物(“Cys¹-IMD”)和 α -酮降解产物(“Cys¹- α -酮”)可以如US 2010/0048489、US 2013/0190238和US 2015/0094272所述进行测量和纯化,其通过引用并入本文。通常,可以使用具有Chemstation Rev A.09.03软件或等同物的Agilent Series 1100 LC System通过反相梯度液相色谱法确定利那洛肽的含量和纯度。使用YMC Pro™ C18柱(尺寸:3.0×150 mm,3.5 μ m,120 Å;Waters Corp., Milford, MA)或等同物并且维持在40℃。流动相A (MPA)由水与0.1%三氟乙酸组成,而流动相B (MPB)由95%乙腈:5%水与0.1%三氟乙酸组成。如下完成利那洛肽的洗脱:在28分钟内0%至47% MPB的梯度,随后在4分钟内渐变至100% MPB,其中在100% MPB下保持5分钟以洗涤柱。通过在1分钟内恢复到0% MPB,随后在100% MPA下保持10分钟,进行柱的再平衡。流速为0.6 mL/min,并通过UV在220 nm下完成检测。

[0153] 实施例5

利那洛肽片剂制剂

通过首先制备以下芯片剂组分可以制备延迟释放片剂:安慰剂基础、利那洛肽750 μ g/225 mg基础和预颗粒化的填料。

[0154] 制粒制造方法:

可以将片剂组分制备成单独的颗粒,用于在片剂压制之前共混。使用单独的片剂组分(例如安慰剂基础和预颗粒化的填料基础)尤其提供了片剂的稳定性和释放曲线的有利性质。例如,在表2中列出的所有片剂组分可以通过湿法制粒单独制备,并在压制之前共混,或者共混在一起并加工成用于湿法制粒的混合物。在另一种方法中,在表2中列出的片剂组分可以通过干法制粒单独制备,并在压制之前共混,或者共混在一起并加工成用于干法制粒的混合物。在另一种方法中,将片剂组分直接共混用于压制。在优选的方法中,通过湿法制粒制备预颗粒化的填料基础和/或安慰剂基础,并在与750 µg/225 mg利那洛肽基础混合之前干燥。可以通过湿法制粒方法或通过Wurster包衣方法制备利那洛肽基础。通过减少在加工期间暴露于利那洛肽的水分并使片剂芯中的残留水分最小化,该优选的方法表现出进一步增加片剂的稳定性。

[0155] 表2:用于各种片剂强度的组分

强度	安慰剂	25 µg	30 µg	50 µg	75 µg	100 µg	150 µg	290 µg	300 µg
安慰剂基础(%)	20.00	16.67	16	13.33	10.00	6.67	3.33	0.00	0
利那洛肽基础(即,750 µg/225 mg基础(%))	0.00	3.33	4	6.67	10.00	13.33	16.67	38.65	40
预颗粒化的填料(%)	78.75	78.75	78.75	78.75	78.75	78.75	78.75	60.10	58.75
硬脂酸镁(%)	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
总(%)	100.0	100.0	100	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100

然后在合适的压片机上压制上述共混物至目标片芯片剂重量为225 mg。在穿孔的锅包衣器中,以4% w/w重量增加加入底包衣(OPADRY® II)。应设定并监测包衣条件,使得在包衣期间保持水分吸收最小。当通过干燥失重(LOD)测量时,底包衣的片剂应具有不超过1.5% LOD。在穿孔的锅包衣器中,在底包衣的片剂上加入功能性包衣。功能性包衣是Eudragit® FS30D、Eudragit® S100或Eudragit® L100。以5 mg聚合物重量/cm²片剂表面施加功能性包衣。这在功能性包衣期间达到约4.5%总聚合物重量增加。应设定并监测包衣条件,使得在包衣期间保持水分吸收最小化。当通过干燥失重测量时,功能性包衣的片剂应具有不超过2.0% LOD。

[0156] 安慰剂基础制剂:

表3代表用于安慰剂基础颗粒的制剂:

表3:安慰剂基础颗粒的制剂

组分	%w/w	量(g)
L-组氨酸	2.26	112.9
二水合氯化钙	1.07	53.5
聚乙烯醇	1.50	75.0
微晶纤维素	95.17	4758.6
盐酸,纯的,发烟,37%水溶液		
经处理的水		
总计	100	5000

可以通过首先分配表4的原料来制备安慰剂基础制剂。

[0157] 表4:用于安慰剂基础制剂的原料

组分	量(g)
L-组氨酸	242.2

二水合氯化钙	114.8
聚乙烯醇	160.9
微晶纤维素	4758.6

将混合容器称皮重并将2682.1 ± 5.0 g经处理的水加入到容器中。设置混合器并开始搅拌水。搅拌下将EMPROVE® E加入到水中,并启动计时器。搅拌下覆盖并将溶液加热至70℃,同时并维持温度直至材料在视觉上溶解。

[0158] 用盐酸调节溶液的pH至1.5。搅拌下将二水合氯化钙加入到溶液中。混合直至溶解。搅拌下将L-组氨酸加入到溶液中。搅拌约15分钟。记录初始pH。用盐酸调节溶液的pH至5.0。记录溶液的最终pH并加入盐酸。混合直至所有材料溶解。混合的同时,用盐酸调节溶液的pH至2.5。记录溶液的最终pH并加入盐酸。确保高剪切制粒机被适当地设置以用25L碗、混合叶片和切碎机制粒。将微晶纤维素通过16目筛进入制粒机碗中。计算加入的制粒溶液的净重。以约300g/min的速率将制粒溶液泵入制粒机中,同时用以下参数混合:叶轮速度1 (290 rpm, 5.5m/s尖端速度),切碎机速度1 (1760 rpm)。停止制粒机并刮下碗的侧面和底部。根据以下参数混合另外的3分钟:叶轮速度1 (290 rpm, 5.5m/s尖端速度),切碎机速度1 (1760 rpm)。将塑料袋称皮重,并将完成的湿颗粒排入袋中。称重颗粒。将湿颗粒转移到FLM-3流化床用于干燥。使用以下近似设置干燥颗粒。干燥直至颗粒LOD不超过1.2%水分。将干燥的颗粒排入称皮重的塑料袋中。

[0159] 表5:干燥参数

参数	目标范围
产品温度	40℃
方法(干燥) 空气	30-60 CFM
入口温度	60℃

在表5中提供的设置仅是建议的设置,并且可以针对最佳干燥进行调整。

[0160] 将干燥的颗粒通过#30目筛过筛。将塑料袋称皮重并将干燥的颗粒排入袋中。称重颗粒。将干燥的颗粒包装入具有干燥剂的箔密封袋中。

[0161] 利那洛肽基础制剂(即,750μg/225mg):

表6代表用于750μg/225mg基础颗粒的制剂:

表6:用于750μg/225mg基础颗粒的制剂

组分	% w/w	量(g)
利那洛肽	0.39	19.3
L-组氨酸	2.26	112.9
二水合氯化钙	1.07	53.5
聚乙烯醇	1.50	75.0
微晶纤维素	94.79	4,739.3
盐酸,纯的,发烟,37%水溶液	-----	-----
经处理的水	-----	-----
总计	100.00	5,000.0

可以通过首先分配表7的原料来制备750μg/225mg基础颗粒。

[0162] 表7:利那洛肽基础颗粒的原料

原料	所需量 (g)
利那洛肽	19.3
微晶纤维素	4,739.3
制粒溶液	

混合的同时,将利那洛肽加入到制粒溶液中。混合直至溶解。确保高剪切制粒机被适当地设置以用25L碗、混合叶片和切碎机制粒。将微晶纤维素通过16目筛进入制粒机碗中。以约300g/min的速率将制粒溶液泵入制粒机中,同时用以下参数混合:叶轮速度1 (290 rpm, 5.5m/s尖端速度),切碎机速度1 (1760 rpm)。将塑料袋称皮重,并将完成的湿颗粒排入袋中。称重颗粒。将湿颗粒转移到流化床用于干燥。使用以下近似设置干燥颗粒。干燥直至颗粒LOD不超过1.2%水分,如在表8中提供的。将干燥的颗粒排入称皮重的塑料袋中。

[0163] 表8:干燥参数

参数	目标范围
方法(干燥) 空气	30-60 CFM
入口温度	80°C

注意:设置仅是建议的设置,并且可以针对最佳干燥进行调整。

[0164] 将干燥的颗粒通过#30目筛过筛。将塑料袋称皮重并将干燥的颗粒排入袋中。称重颗粒。将干燥的颗粒包装入具有干燥剂的箔密封袋中。

[0165] 预颗粒化的填料制剂:

表9代表用于预颗粒化的填料的制剂。

[0166] 表9:填料制粒的制剂

组分	% w/w	量/小批 (g)
微晶纤维素	19.4	1,358
交联羧甲基纤维素钠	5.1	357
甘露醇	71.7	5,019
聚乙烯醇	3.8	266
经处理的水	-----	-----
总计	100.0	7,000

可以通过首先分配表10的原料来制备填料制剂。

[0167] 表10:用于制备填料制粒的原料

原料	所需量 (g)
聚乙烯醇	266
微晶纤维素	1,358
交联羧甲基纤维素钠	357
甘露醇	5,019
总计	---

然后记录不锈钢容器的皮重。将容器称皮重并在容器中称量所需量的经处理的水。将水转移到夹层釜中。设置混合器并开始搅拌釜中的水。搅拌下将EMPROVE® (聚乙烯醇) 加入到水中,并启动计时器。搅拌下覆盖并将溶液加热至70°C并维持温度直至材料在视觉上溶解。计算在加热期间由于蒸发而损失的水的重量。将该量的经处理的水加入到溶液

中。将微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和甘露醇各自加入到高剪切制粒机碗中。根据以下参数混合约2分钟：叶轮速度1（290 rpm, 5.5m/s尖端速度），切碎机速度1（1760 rpm）。以约300g/min的速率将 2217 ± 5 g制粒溶液泵入制粒机中，同时用以下参数混合：叶轮速度1（290 rpm, 5.5m/s尖端速度），切碎机速度1（1760 rpm）。停止制粒机并刮下碗的侧面和底部。根据以下参数混合另外的30秒至1分钟：叶轮速度1（290 rpm, 5.5m/s尖端速度），切碎机速度1（1760 rpm）。将塑料袋称皮重，并将完成的湿颗粒排入袋中。称重颗粒。将湿颗粒通过具有5-10%功率的2A375Q03763筛的Comil。将湿颗粒转移到FLM-3流化床用于干燥。使用以下近似设置干燥颗粒。干燥直至颗粒LOD不超过1.0%水分，如在表11中提供的。将干燥的颗粒排入称皮重的塑料袋中。

[0168] 表11：干燥参数

参数	目标范围
方法(干燥) 空气	30-60 CFM
入口温度	80°C

注意：设置仅是建议的设置，并且可以针对最佳干燥进行调整。

[0169] 用Comil、圆形叶轮、2A045R03137筛研磨颗粒。将塑料袋称皮重，并将干燥和研磨的颗粒排入袋中。称重颗粒。将干燥的颗粒包装入具有干燥剂的箔密封袋中。

[0170] 实施例6

利那洛肽片剂的替代功能性包衣或肠溶包衣（“DR2”）

根据实施例5的方法但是用表12的制剂可以制备替代包衣。该实施例6的包衣用作用于本文讨论的DR2延迟释放组合物的包衣。

[0171] 表12：用于功能性包衣方法的制剂

组分	%w/w
Eudragit [®] S100	9.94
1N NH ₃	6.75
柠檬酸三乙酯	4.97
滑石	4.97
净化水	73.37
总计	100

实施例7

利那洛肽片剂的有机包衣

可以为上述实施例的利那洛肽片剂提供有机包衣。对于100 μg片剂的包衣，使用表13的配方。

[0172] 表13：用于利那洛肽片剂的有机包衣材料配方。

组分	%w/w	g/批次
Eudragit S100	2.941	88.2
Eudragit L100	2.941	88.2
柠檬酸三乙酯	1.177	35.3
滑石	2.941	88.2
丙酮	34.290	1028.7

异丙醇	51.420	1542.6
净化水	4.290	128.7
总计	100	3000

[0173] 将所需量的净化水分配到合适尺寸的容器中。将所需量的丙酮分配到合适尺寸的容器中。开始混合丙酮并加入水。将所需量的异丙醇分配到合适尺寸的容器中。将异丙醇加入到水和丙酮中以产生稀释的混合物。将约一半的稀释的混合物倒入第二容器中,并恢复混合第一半稀释的混合物。将所需量的Eudragit S100分配到合适尺寸的容器中。开始混合第二半稀释的混合物并加入Eudragit S100。将所需量的Eudragit L100分配到合适尺寸的容器中。

[0174] 将Eudragit L100加入到含有Eudragit S100的稀释的混合物中,并启动计时器。搅拌直至聚合物完全溶解。在用高剪切混合器混合的同时,将柠檬酸三乙酯加入到第一半稀释的混合物中。将所需量的滑石分配到合适尺寸的容器中。在用高剪切混合器混合的同时,将滑石加入到第一半稀释的混合物中,以产生赋形剂悬浮液。启动计时器,并混合至少10分钟。记录Eudragit溶液的混合时间。在继续混合Eudragit溶液的同时,将赋形剂悬浮液缓慢倒入Eudragit溶液中。一旦包衣悬浮液均匀,将其通过35目筛。恢复混合。计算施加8.5%重量增加所需的溶液的理论量,其中理论效率为88%。

[0175] 为在包衣过程期间收集的废弃片剂准备塑料袋。确保已经用15英寸锅和充气组件建立了Compu-Lab。验证液体进料管线是耐溶剂的17管。检验喷枪部件安装在锅中了。喷枪组件应由安装有40100 AB液体喷嘴和匹配气帽的1 x ¼ JAU喷枪组成。喷枪组件应当尽可能远离片剂床安装,其中喷雾角度垂直于床的顶部三分之一。调节泵,使得液体流速为约28 g/min。灌注经过喷枪的管线,并验证在管线或喷枪中没有泄漏。将片剂装入包衣锅中,并开始加热,其中入口温度为38℃,并且气流为200 CFM。在预热期间偶尔会发生颠簸。一旦产物温度达到约27℃,根据下面列出的目标方法参数开始喷涂包衣悬浮液。当已经实现8.5%的重量增加时,停止喷雾并在40℃的入口温度下干燥片剂10分钟,将锅的速度降低至最小或颠簸。这些示例性加工参数总结在表14中。

[0176] 表14:加工参数

参数	目标
喷雾速率	27-30 g/min
入口温度	30-40℃
气流	200 CFM
雾化空气	17 PSI
锅速度	13 RPM
排气温度	25-28℃
床温度	26-27℃

将片剂放置在盘上,并在温度设定为45℃的机械对流烘箱中干燥至少24小时。

[0177] 实施例8

替代利那洛肽片剂制剂

通过首先制备以下芯片剂组分来制备延迟释放片剂:安慰剂基础、利那洛肽1000 µg/225 mg基础和预颗粒化的填料。

[0178] 制粒制造方法:

基本上如在实施例7中如上所述制备片剂组分,但如下所述稍加修改。使用在表15中所述的安慰剂基础来提供具有在表15中列出的组分的芯片剂。对于安慰剂和活性基础颗粒,使用最终pH为2.25。

[0179] 表15:用于各种片剂强度的组分

强度	安慰剂	25 µg	30 µg	50 µg	75 µg	100 µg	150 µg	290 µg	300 µg
安慰剂基础 (%)	30	27.5	27	25	22.5	20	15	1	0
利那洛肽基础 (即,1000µg/225mg基础 (%))	0	2.5	3	5	7.5	10	15	29	30
预颗粒化的填料 (%)	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75	68.75
硬脂酸镁 (%)	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
总 (%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100

安慰剂基础制剂:

表16代表用于安慰剂基础颗粒的制剂:

表16:安慰剂基础颗粒的制剂

组分	%w/w	量 (g)
L-组氨酸	4.97	248.5
二水合氯化钙	2.35	117.5
聚乙烯醇	3.96	198
微晶纤维素	88.72	4436
盐酸,纯的,发烟,37%水溶液		
经处理的水		
总计	100	5000

通过首先分配表17的原料来制备安慰剂基础制剂。

[0180] 表17:用于安慰剂基础制剂的原料

组分	量 (g)
L-组氨酸	248.4
二水合氯化钙	117.7
聚乙烯醇	198
微晶纤维素	4435.9

将混合容器称皮重,并将2200 ± 5.0 g经处理的水(而不是2682.1 ± 5.0 g)加入到容器中。

[0181] 利那洛肽基础制剂 (1000µg/225mg):

表18代表用于1000µg/225mg基础颗粒的制剂:

表18:用于1000µg/225mg基础颗粒的制剂

组分	% w/w	量 (g)
利那洛肽	0.444	23
L-组氨酸	4.97	248.4
二水合氯化钙	2.35	117.7
聚乙烯醇	3.96	198
微晶纤维素	88.27	4413.7

0.02%的余量代表利那洛肽杂质。

[0182] 可以通过首先分配表19的原料来制备1000 μ g/225mg基础颗粒。

[0183] 表19:利那洛肽基础颗粒的原料

原料	所需量 (g)
利那洛肽	23
微晶纤维素	4413.7
制粒溶液	

预颗粒化的填料制剂:

表20代表用于预颗粒化的填料的制剂。

[0184] 表20: 填料制粒的制剂

组分	% w/w	量/小批 (g)
微晶纤维素	14.6	1018
交联羧甲基纤维素钠	2.9	203.6
甘露醇	79.1	5533.2
聚乙烯醇	3.5	245
经处理的水	-----	-----
总计	100.0	7,000

通过首先分配表21的原料来制备填料制剂。

[0185] 表21: 用于制备填料制粒的原料

原料	所需量 (g)
聚乙烯醇	245
微晶纤维素	1018
交联羧甲基纤维素钠	203.6
甘露醇	5533.2
总计	---

表22提供用于30 μ g、100 μ g和300 μ g负载的利那洛肽的替代225mg片剂制剂。

[0186] 表22: 替代225mg片剂制剂 (A=DR2)

组分	%w/w					
	30 µg 强度		100 µg 强度		300 µg 强度	
	A	B	A	B	A	B
片剂芯						
利那洛肽 ^a	0.013	0.013	0.044	0.044	0.132	0.132
L-组氨酸	0.5	1.49	0.5	1.49	0.9	1.49
二水合氯化钙	0.2	0.71	0.2	0.71	0.4	0.71
聚乙烯醇	3.3	1.88	3.3	1.88	2.7	1.88
MCC PH 200 ^a	34.3	41.73	34.3	41.70	49.3	41.61
甘露醇 100SD	56.5	47.94	56.5	47.94	42.1	47.94
交联羧甲基纤维素钠	4.00	5.00	4.00	5.00	3.0	5.00
硬脂酸镁	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25	1.25
净化水	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b
总(片剂芯)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
屏障包衣悬浮液						
Opadry II 白色 85F18422	4 ^c	4 ^c	4 ^c	4 ^c	4 ^c	4 ^c
净化水	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b
功能性包衣悬浮液						
Eudragit S100 ^d	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
柠檬酸三乙酯	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
滑石	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
净化水	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b	-- ^b
美学包衣悬浮液						
Opadry II TBD ^{c,e}	--	4	--	4	--	4
净化水	--	-- ^b	--	-- ^b	--	-- ^b

a 基于药物物质的纯度调节利那洛肽药物物质的实际量,同时伴随调节微晶纤维

素

b 在药物产品加工期间去除净化水

c代表对前一步骤的4%重量增加

d代表对前一步骤的9.5%总重量增加

e 最终Opadry可以是Blue 85F99031、Yellow 85F120017或Orange 85F130136

实施例9

300 μg或600 μg利那洛肽片剂制剂

可以用如在表23和表24中所示比例的赋形剂制备延迟释放300 μg或600 μg片剂。片剂包括片剂芯、屏障包衣、功能性包衣和美学包衣。

[0187] 表23:片剂制剂300或600 μg

组分	%w/w	
	300 μg	600 μg
片剂芯		
利那洛肽 ^a	0.066	0.132
L-组氨酸	1.49	1.49
二水合氯化钙	0.71	0.71
聚乙烯醇	3.59	3.59
MCC PH 200 ^a	41.68	41.61
甘露醇 100SD	46.22	46.22
交联羧甲基纤维素钠	5.00	5.00
硬脂酸镁	1.25	1.25
净化水	-- ^b	-- ^b
总(片剂芯)	100.0	100.0
屏障包衣悬浮液		
Opadry II 白色 85F18422	3	3
净化水	-- ^b	-- ^b
功能性包衣悬浮液		
Eudragit S100 ^d	2.9	2.9
Eudragit L100 ^d	0.5	0.5
柠檬酸三乙酯	1.8	1.8
滑石	1.8	1.8
净化水	-- ^b	-- ^b
美学包衣悬浮液		
Opadry II TBD ^{c,e}	3	3
净化水	-- ^b	-- ^b

素

- a 基于药物物质的纯度调节利那洛肽药物物质的实际量,同时伴随调节微晶纤维素
- b 在药物产品加工期间去除净化水
- c代表对前一步骤的3%重量增加
- d代表对前一步骤的7.1%总Eudragit重量增加
- e 最终Opadry可以是Blue 85F99031、Yellow 85F120017或Orange 85F130136

表24:片剂制剂

组分	%w/w	
	300 µg	600 µg
片剂芯		
利那洛肽 ^a	0.066	0.132
L-组氨酸	1.49	1.49
二水合氯化钙	0.71	0.71
聚乙烯醇	1.88	1.88
MCC PH 200 ^a	41.68	41.61
甘露醇 100SD	47.94	47.94
交联羧甲基纤维素钠	5.00	5.00
硬脂酸镁	1.25	1.25
净化水	-- ^b	-- ^b
总(片剂芯)	100.0	100.0
屏障包衣悬浮液		
Opadry II 白色 85F18422	3 ^c	3 ^c
净化水	-- ^b	-- ^b
功能性包衣悬浮液		
Eudragit S100 ^d	3.5	3.5
柠檬酸三乙酯	1.8	1.8
滑石	1.8	1.8
净化水	-- ^b	-- ^b
美学包衣悬浮液		
Opadry II TBD ^{e,e}	3	3
净化水	-- ^b	-- ^b

a 基于药物物质的纯度调节利那洛肽药物物质的实际量,同时伴随调节微晶纤维素

b 在药物产品加工期间去除净化水

c代表对前一步骤的3%重量增加

d代表对前一步骤的7.1%总重量增加

e 最终Opadry将是Blue 85F99031、Yellow 85F120017或Orange 85F130136

实施例10

靶向与IBS-d相关的内脏疼痛的利那洛肽的给药

在双盲、安慰剂对照的1期研究中,以300 µg、1200 µg和3000 µg的剂量水平将延迟释放“DR2”利那洛肽片剂或安慰剂给予随机的健康成年志愿者达7天。在每种剂量下和在扩大至最高剂量之前评估安全性和耐受性。胃肠药效学(“PD”)评估包括排便频率(自发排便[SBM]/周)和粪便稠度(Bristol粪便形式量表[BSFS])从基线的变化(CFB)。为了证实利那洛肽的释放,检查所有受试者的粪便以发现完整的DR2片剂。

[0188] 试验方法:

该研究是在健康成年志愿者中利那洛肽DR2的1期、单中心、随机、双盲、安慰剂对照、多剂量研究。设计利那洛肽DR2片剂以通过在回盲肠连接附近靶向释放活性药物来相对于立即释放(LINZESS®)胶囊降低利那洛肽的流体分泌作用。每组通过3个研究期进展:(1)筛选时段,(2)临床时段,和(3)随访时段。研究包括至多4组,其中每组8名受试者。每组中的8名受试者随机用利那洛肽DR2(6名受试者)或安慰剂(2名受试者)治疗7天。同时登记第1组和第2组,并依次登记随后的组(第3组和第4组)。如下所述,在第3组和第4组中的给药在对先前给药的组的安全性检查之后进行。

[0189] 在每个给药日开始标准早餐后约30分钟对每组中的受试者给药。在临床时段期间研究受试者每天一次接受口服给予的研究药物(利那洛肽DR2或安慰剂),共7天,其中在第1天给予第一剂量。在过夜禁食至少10小时后和在早晨开始标准早餐后约30分钟给予研究药物,其中使用约240 mL(8盎司)水。在研究药物给药后4小时不允许进食,并且在研究药物给药后≥2小时仅服用允许的伴随药物。

[0190] 研究药物为白色、圆形、口服片剂形式。对于双盲临床时段,如下对受试者供应含有利那洛肽DR2 300 µg或安慰剂的相同外观的片剂:

- 第1组:1片利那洛肽DR2(300 µg)或安慰剂
- 第2组:4片利那洛肽DR2(每片300 µg;总计1200 µg)或安慰剂
- 第3组:10片利那洛肽DR2(每片300 µg;总计3000 µg)或安慰剂
- 第4组(任选的):利那洛肽DR2(基于先前组的安全性检查确定的剂量水平)或安慰剂片剂

利那洛肽DR2作为含有活性药物成分与以下赋形剂的300 µg口服片剂提供:微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、二水合氯化钙、L-组氨酸、滑石、聚乙二醇、A型和B型甲基丙烯酸共聚物、柠檬酸三乙酯、二氧化钛和硬脂酸镁。匹配安慰剂作为含有以下赋形剂的口服片剂提供:微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、二水合氯化钙、L-组氨酸、滑石、聚乙二醇、A型和B型甲基丙烯酸共聚物、柠檬酸三乙酯、二氧化钛和硬脂酸镁。

[0191] 研究程序

通过身体检查(包括身高和体重)、生命体征(血压、脉搏、口腔温度)和临床实验室评价(临床化学、血液学和尿分析)来评价安全性和耐受性,并根据评价的时间表在筛选和临床时段期间的指定时间点进行ECG。在整个研究中记录受试者和研究者报告的AE。

[0192] 通过血液确定血浆中的利那洛肽及其代谢物进行PK评估,并且在临床时段期间从所有给药的受试者收集粪便用于确定粪便中的利那洛肽及其代谢物。

[0193] 排便日记(BMD)治疗的受试者在筛选时段(从第8天开始)期间和在整个临床时段中基于事件驱动(即,在每个BM之后)将BM相关信息输入到纸质日记中。信息包括BM的日期和时间以及使用Bristol粪便形式量表(BSFS;1=分离的硬块如坚果[难以通过]至7=水样,无固体块[完全为液体])的每个BM的粪便稠度的自我报告。

[0194] 在临床时段期间从血液样品中收集生物标记物用于PK评估,并储存长达1年用于评估血浆中的PD生物标记物(例如环单磷酸鸟苷[cGMP])。

[0195] 试验结果:

安慰剂、300 µg、1200 µg和3000 µg DR2片剂各由6名受试者接受。DR2良好耐受,指示良性安全性曲线,并且在接受DR2或安慰剂的任何受试者中均未报道腹泻的不利事件。利那洛肽被最低限度地吸收,全身暴露可忽略。在口服给药7天后,在血浆中既没有检测到利那洛肽也没有检测到其活性代谢物,并且在任何受试者的粪便中没有发现完整的片剂。在安慰剂和所有3种DR2剂量组中,显示BSFS中SBM的变化从基线到治疗结束是相似的(在安慰剂、300 µg、1200 µg和3000 µg “DR2”中,分别,在SBM中的中值CFB:-2.6、-1.9、-1.3和0.0;和中值CFB BSFS:0.4、0.2、0.2和0.4)。图1-4显示这些试验结果。

[0196] 为了比较,在健康志愿者(n=18)中的先前食物作用研究中评价利那洛肽(290 µg)的立即释放制剂的PD作用,并且显示SBM频率和BSFS从基线增加(在进食和禁食状态下,分别,中值SBM CFB:3.5和1.0;和中值BSFS CFB:2.34和1.65)。试验证明DR2片剂(利那洛肽的延迟释放制剂)是安全的,并且在所有3种剂量下良好耐受7天。DR2证明批准的立即释放利那洛肽制剂的独特性质,并且对SBM频率或粪便稠度没有显示作用。相比之下,在服用利那洛肽290 µg达7天后的健康志愿者中,SBM频率增加和粪便稠度转变为更松散的粪便。另外,与接受利那洛肽290 µg的健康志愿者相反,在接受DR或安慰剂的任何受试者中没有腹泻的不利事件。DR2证明改进腹部症状,如在表25中所示。

[0197] 表25:DR2对腹部症状的改进

		利那洛肽 DR2		
系统器官分类 优选的术语	安慰剂 (N=6) n (%)	300 µg (N=6) n (%)	1200 µg (N=6) n (%)	3000 µg (N=6) n (%)
具有至少一种相关的 TEAE 的受试者	3 (50.0)	0	0	2 (33.3)
胃肠病症	3 (50.0)	0	0	1 (16.7)
腹部膨胀	1 (16.7)	0	0	0
腹部疼痛	1 (16.7)	0	0	0
消化不良	1 (16.7)	0	0	0
肠胃气胀	0	0	0	1 (16.7)
恶心	1 (16.7)	0	0	0
神经系统病症	0	0	0	1 (16.7)
头疼	0	0	0	1 (16.7)

实施例11

给予利那洛肽用于治疗腹部疼痛相关的肠易激综合征伴腹泻 (IBS-d)

将给予延迟释放片剂以评价安全性和耐受性、对腹部疼痛的治疗作用和DR2的剂量响应。将DR2口服给予患有泻占主导的肠易激综合征 (IBS-d) 的患者。研究的目的是评估在患有IBS-d的患者中使用DR2的肠功能变化。

[0198] 试验方法：

该研究是多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行组、剂量范围发现、12周研究，由4个不同时段组成，如在以图中说明的。研究将登记使用Rome IV标准诊断为患有IBS-d的患者。将符合条件的患者以与4种治疗中的1种相等的比例随机分配：300、600或1200µg DR2或匹配安慰剂，每天一次给药。DR2是利那洛肽的延迟释放片剂制剂，其设计为在回盲肠连接附近的远端回肠中释放利那洛肽，以在结肠中靶向鸟苷酸环化酶C (GC-C) 受体并使胃肠 (GI) 道中的分泌作用最小化。

[0199] 筛选时段：

筛选时段从签署知情同意书开始并且可以持续至多28天。在此时段期间，将确定患者进入预治疗时段的资格。洛哌丁胺 (方案允许的非处方 (OTC) 腹泻药物) 将从筛选访问开始分配给符合条件的患者。如果患者满足筛选访问时评估的入围标准并且不需要冲洗违禁药物，则筛选时段的结束与预治疗时段的开始一致。

[0200] 预治疗时段：

预治疗时段定义为紧邻随机访问前14-21天。在此时段期间，患者将在手持式电子日记 (电子日记) 中提供以下信息：

每日评估：

- 在每天晚上的报告中每日腹部症状评估

- 基于事件驱动 (意味着这些是在事件发生时或在每天晚上的报告期间对之前未在当天进入的任何事件对每个事件进行的评估) 的排便 (BM) 相关的评估

每周评估:

- IBS症状缓解程度的每周患者评估

- IBS疼痛的充分缓解的每周患者评估

- BM相关的症状严重性的每周患者评估 (严重性的患者总体印象 [PGI-S])

- BM相关的症状变化的每周患者评估 (变化的患者总体印象 [PGI-C])

基于事件驱动洛哌丁胺用于腹泻的用途:

满足所有入围标准的患者将进入治疗时段。

[0201] 治疗时段:

治疗时段从治疗分配开始并持续12周。将患者以与4种治疗中的1种相等的比例随机分配:300、600或1200 μg的DR2或匹配安慰剂。患者将在随机访问期间在研究中心服用其初始剂量的研究药物。在所有其它天,将在一天的大致相同的时间每天一次服用研究药物,而不考虑食物(将指导患者选择方便他们的时间,并在整个治疗时段期间在该时间继续每天给药)。患者将继续使用手持式电子日记来提供他们的:

每日评估:

- 在每天晚上的报告中每日腹部症状评估

- 基于事件驱动 (意味着这些是在事件发生时[或在每天晚上的报告期间对之前未在当天进入的任何事件]对每个事件进行的评估) 的BM相关的评估

每周评估:

- IBS症状缓解程度的每周患者评估

- IBS疼痛的充分缓解的每周患者评估

- 治疗满意度的每周患者评估

- BM相关的症状严重性的每周患者评估 (PGI-S)

- BM相关的症状变化的每周患者评估 (PGI-C)

基于事件驱动洛哌丁胺用于腹泻的用途。

[0202] 在整个治疗时段在随机访问和研究访问时将进行健康相关的生活质量和患者结果评估。

[0203] 在治疗时段期间,患者将完成第2周电话呼叫,以及第4周、第8周和第12周/治疗结束 (EOT) 访问。

[0204] 治疗后时段:

治疗后时段在最后一天给药 (第12周/EOT访问) 之后的那天开始,并在研究结束 (EOS) 随访电话呼叫2周后完成。在呼叫期间,将要求患者报告自第12周/EOT访问以来服用的任何AE和药物,并详述他们可能具有的任何其它症状或评论 (根据调查者的判断,可以要求患者返回研究中心以进行EOS随访)。

[0205] 研究程序

在预处理和治疗时段期间,患者将信息输入到电子日记中。某些信息将由患者基于事件驱动、在每天晚上的报告中以及基于每周输入,如下规定。每日评估:患者每天将以

下信息输入到电子日记中：

- IBS症状-腹泻的日记

—每日腹部症状评估(由患者在每天晚上的报告中输入)：

- 在前24小时段间最差的腹部气胀的分级,基于11点数字等级量表(NRS)
- 在前24小时段间最差的腹部不适的分级,基于11点NRS
- 在前24小时段间最差的腹部疼痛的分级,基于11点NRS
- 在前24小时段间最差的腹部痉挛的分级,基于11点NRS

—每日BM相关的评估(由患者针对每个BM基于事件驱动输入)：

- BM日期和时间
- 粪便稠度,基于5点序数量表
- 粪便稠度,基于7点Bristol粪便形式量表(BSFS)
- BM紧急度,基于二进制(是/否)量表
- 基于事件驱动洛哌丁胺用于腹泻的用途

每周评估：

以下信息将由患者在每天晚上的报告中在相同的时间每周一次输入到电子日记中：

- IBS症状缓解程度的患者评估,基于7点平衡量表
- IBS疼痛充分缓解的患者评估,基于二进制量表(是/否)
- 治疗满意度的患者评估,基于5点序数量表(在随机访问后治疗时段的每周评

估)

- BM相关的症状严重性的患者评估,基于5点序数量表
- BM相关的症状变化的患者评估,基于7点序数量表

其它实施方案

本发明的范围不限于本文所述的特定实施方案。实际上,除了本文所述的那些之外,根据前面的描述和附图,本发明的各种修改对于本领域技术人员将变得显而易见。这样的修改旨在落入所附权利要求的范围内。进一步理解,所有值都是近似的,并且提供用于描述。

[0206] 在整个本申请中引用了所有专利、专利申请、出版物、产品说明书和方案,其公开内容通过引用以其整体并入本文用于所有目的。

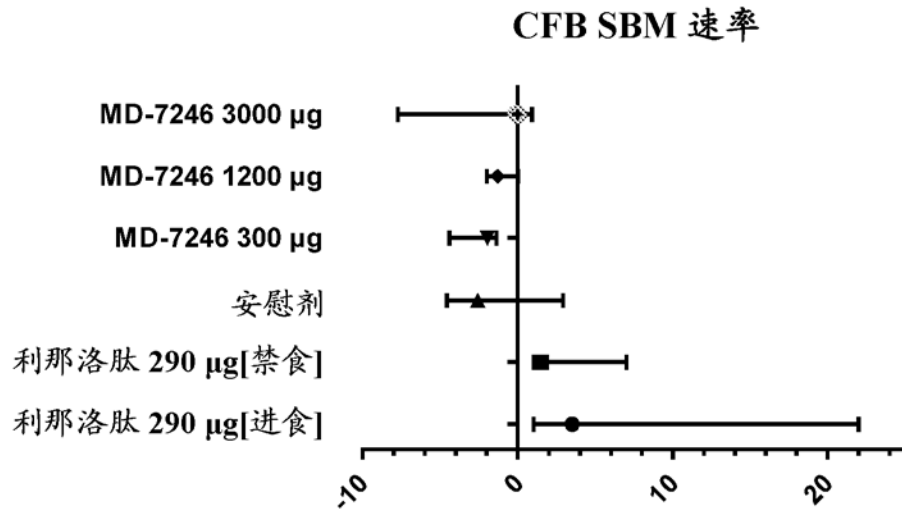


图 1

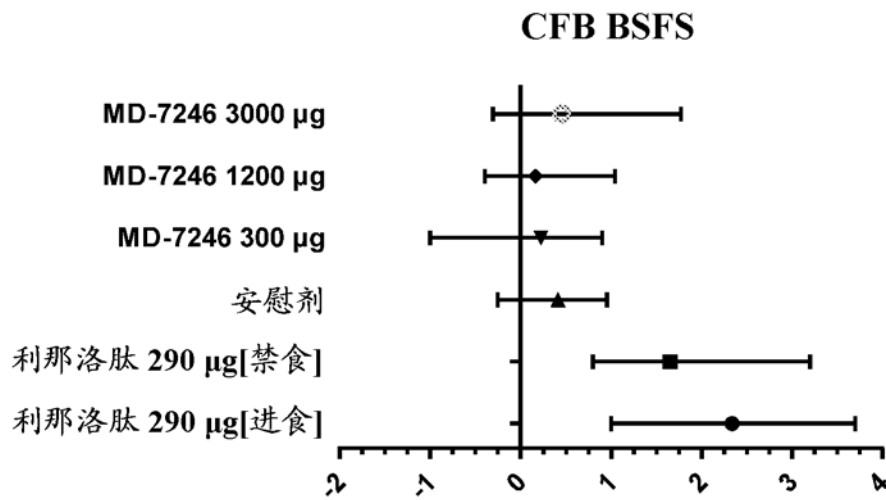


图 2

	利那洛肽 DR2（进食）				利那洛肽 IR	
统计学	安慰剂 (n=6)	300 μg (n=6)	1200 μg (n=6)	3000 μg (n=6)	290 μg(进食) (n=18*)	290 μg(禁食) (n=18*)
基线（7 天）						
平均值(SD)	10.35 (4.06)	9.67 (4.41)	8.81 (2.48)	10.15 (4.44)	7.44 (2.06)	7.39 (2.40)
中值(范围)	10.33 (5.0, 16.0)	8.70 (4.8, 17.4)	8.48 (6.0, 13.0)	7.99 (7.0, 18.0)	7.00 (4.0, 12.0)	7.50 (4.0, 13.0)
治疗时段(7 天)						
平均值	9.41 (4.48)	6.76 (1.37)	7.45 (2.13)	7.89 (1.66)	13.39 (7.44)	8.89 (3.07)
中值(范围)	8.00 (5.4, 17.5)	6.76 (5.4, 9.0)	7.01 (5.3, 11.4)	7.89 (5.3, 9.6)	10.50 (6.0, 33.0)	8.00 (5.0, 15.0)
变化						
平均值	-0.94 (4.80)	-2.91 (3.13)	-1.36 (2.21)	-2.26 (4.51)	5.94 (6.38)	1.50 (2.06)
中值(范围)	-2.56 (-5.4, 6.5)	-1.94 (-8.4, 0.6)	-1.28 (-5.1, 1.4)	-0.04 (-8.3, 1.7)	3.50 (1.0, 22.0)	1.00 (-1.0, 7.0)
n: 在特定时间点具有可用数值的受试者的数量；SD: 标准偏差； 注意： 基线定义为从第 7 天直至随机化在第 1 天的排便速率。 治疗时段定义为从随机化第 1 天至第 8 天的排便速率。 *根据方案群体的参考研究						

图 3

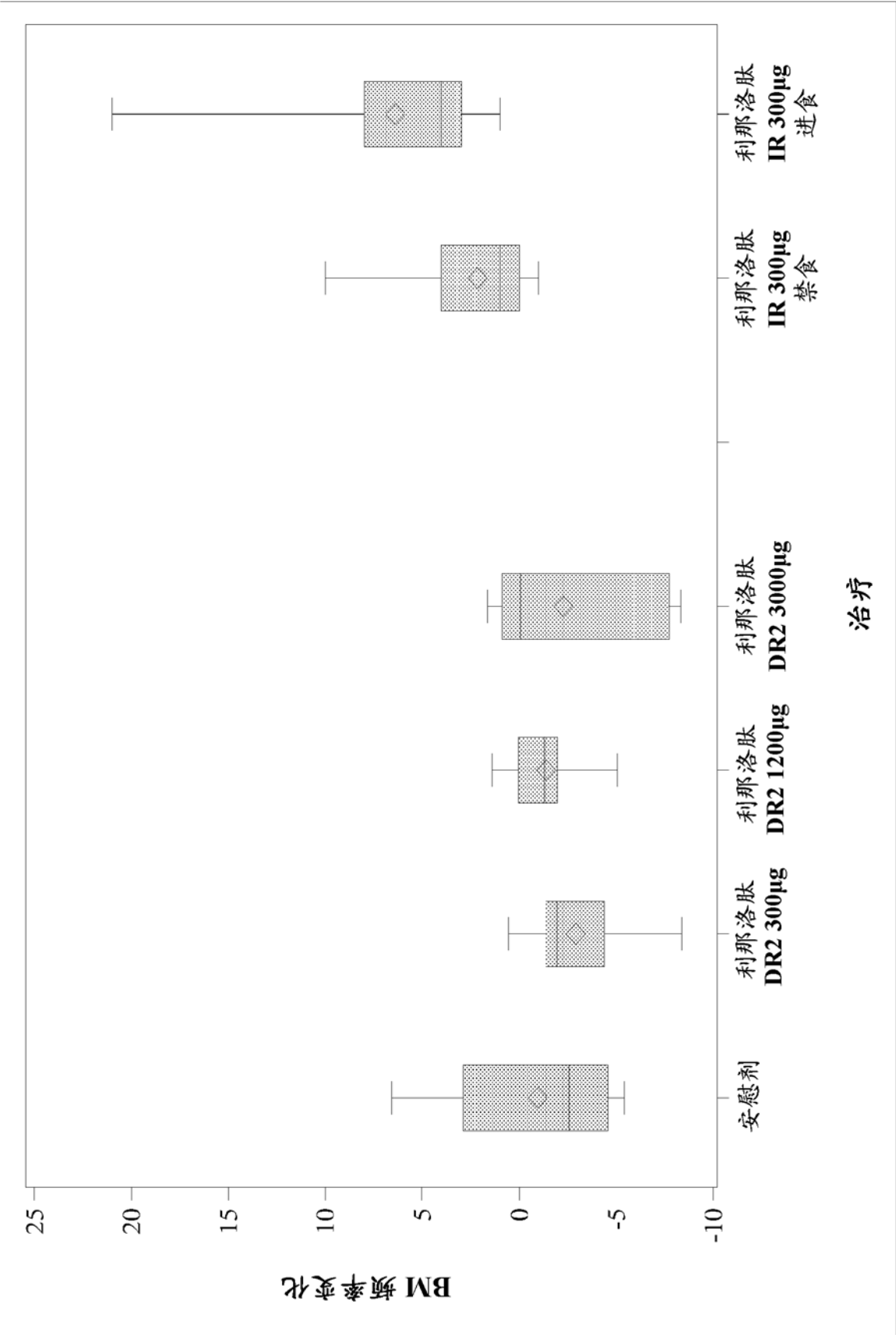


图 4