(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117750966 A
(43)申请公布日 2024.03.22

(21)申请号 202280050798.3
(22)申请日 2022.05.19
(30)优先权数据
63/191,142 2021.05.20 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.01.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/030111 2022.05.19
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/246114 EN 2022.11.24
(71)申请人 阿姆果制药有限公司
地址 美国纽约州
(72)发明人 尤金·E·马尔坎托尼奥
梅特·乌赫勒·安比
杰罗姆·比内
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 38/10(2006.01)
C07K 7/08(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)

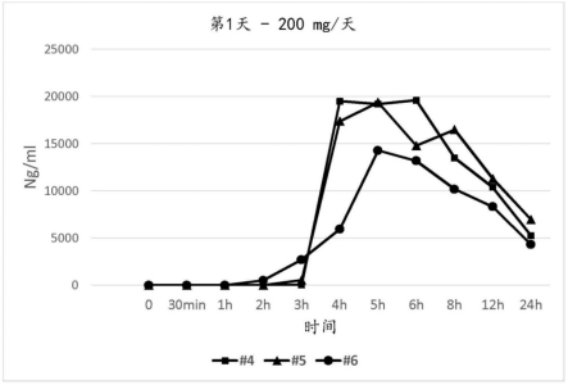
权利要求书11页 说明书62页 附图8页

(54)发明名称

包含兰尼定受体调节剂的药物组合物及其用途

(57)摘要

本公开提供了一种调释药物组合物,其包含4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐以及药学上可接受的赋形剂。本公开提供了治疗与RyR相关联的病症的方法,所述病症包括例如心脏病症或疾病、肌肉骨骼病症或疾病、癌症相关肌无力、恶性高热和糖尿病。



CN 117750966 A

1.一种药物组合物,包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐的延长释放。

2.如权利要求1所述的药物组合物,包含所述药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。

3.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述延长释放是调释。

4.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述延长释放是延续释放。

5.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述延长释放是延迟释放。

6.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述单位剂型适用于口服施用。

7.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述单位剂型是固体剂型。

8.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约12小时。

9.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约24小时。

10.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

11.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约4小时时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

12.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约3至约4小时时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

13.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约14至约21小时的体内半衰期。

14.如权利要求13所述的药物组合物,其中4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂

䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的所述半衰期是约14小时。

15.如权利要求13所述的药物组合物,其中4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的所述半衰期是约20小时。

16.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的C_{max}的积累率,其中所述积累率计算为第28天的C_{max}/第1天的C_{max}的比率,其中C_{max}是最大观察血浆浓度。

17.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的AUC的积累率,其中所述AUC的积累率计算为第28天的AUC_{tau}/第1天的AUC_{0-24}的比率,

其中

-AUC是浓度-时间曲线下面积;

-AUC_{tau}是在稳态下在给药间隔(tau)期间浓度-时间曲线下面积;并且

-AUC_{0-24}是从时间0至给药后24小时的浓度-时间曲线下面积。

18.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的小于约35ug/mL的最大观察血浆浓度。

19.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在单次施用120mg剂量之后,在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约10至约15ng/mL的最大观察血浆浓度。

20.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在14次每日一次施用120mg剂量之后,在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约17至约21ng/mL的最大观察血浆浓度。

21.如权利要求1所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在初始施用之后约3至约7天的范围内在所述研究对象中发生4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态血浆浓度。

22.如权利要求1所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,约20至约200mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并

硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

23.如权利要求1所述的药物组合物,包含约23.5至约235mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

24.如权利要求1所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

25.如权利要求1所述的药物组合物,包含23.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

26.如权利要求1所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,50mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

27.如权利要求1所述的药物组合物,包含58.75mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

28.如权利要求1所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,100mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

29.如权利要求1所述的药物组合物,包含117.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

30.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述单位剂型是片剂。

31.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述单位剂型是片剂,其中所述片剂通过湿法制粒工艺制备。

32.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述单位剂型是片剂,其中所述片剂通过干法制粒工艺制备。

33.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂。

34.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在处于或低于5.5的pH下基本上不崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有处于或低于5.5的pH的介质中的溶出度来确定的。

35.如权利要求34所述的药物组合物,其中所述具有处于或低于5.5的pH的介质是具有1.2的pH的0.1N HCl溶液。

36.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在至少约6.8的pH下基本上崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有6.8的pH的介质中的溶出度来确定的。

37.如权利要求36所述的药物组合物,其中所述具有6.8的pH的介质是磷酸盐缓冲液。

38.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在胃液中基本上不崩解。

39.如权利要求33所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在肠液中基本上崩解。

40.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂,其中所述胃

耐受性片剂包含核心和基本上覆盖所述核心的包衣层。

41.如权利要求40所述的药物组合物,其中所述包衣层包含肠溶聚合物。

42.如权利要求41所述的药物组合物,其中所述肠溶聚合物是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

43.如权利要求40所述的药物组合物,其中所述包衣层是按质量计所述片剂的约20%。

44.如权利要求40所述的药物组合物,还包含在所述核心与所述包衣层之间的底包衣层。

45.如权利要求44所述的药物组合物,其中所述底包衣层包含聚合物。

46.如权利要求45所述的药物组合物,其中所述聚合物是羟丙甲纤维素。

47.如权利要求44所述的药物组合物,其中所述底包衣层是按质量计所述片剂的约3%。

48.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是粘合剂。

49.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是稀释剂。

50.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是崩解剂。

51.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是助流剂。

52.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是润滑剂。

53.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是表面活性剂。

54.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是甘露醇。

55.如权利要求54所述的药物组合物,其中所述甘露醇按质量计以所述组合物的约5%至约15%存在。

56.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是微晶纤维素。

57.如权利要求56所述的药物组合物,其中所述微晶纤维素按质量计以所述组合物的约10%至约20%存在。

58.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是交联羧甲基纤维素钠。

59.如权利要求58所述的药物组合物,其中所述交联羧甲基纤维素钠按质量计以所述组合物的约1%至约5%存在。

60.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。

61.如权利要求60所述的药物组合物,其中所述硬脂酸镁按质量计以所述组合物的约0.5%至约2%存在。

62.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是麦芽糖糊精。

63.如权利要求62所述的药物组合物,其中所述麦芽糖糊精按质量计以所述组合物的约5%至约15%存在。

64.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是胶体无水二氧化硅。

65.如权利要求64所述的药物组合物,其中所述胶体无水二氧化硅按质量计以所述组合物的约0.1%至约0.5%存在。

66.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是硬脂富马酸钠。

67.如权利要求66所述的药物组合物,其中所述硬脂富马酸钠按质量计以所述组合物的约0.5%至约1%存在。

68.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是羟丙甲纤维素。

69.如权利要求68所述的药物组合物,其中所述羟丙甲纤维素按质量计以所述组合物的约1%至约5%存在。

70.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是硬脂酸。

71.如权利要求70所述的药物组合物,其中所述硬脂酸按质量计以所述组合物的约0.1%至约0.5%存在。

72.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

73.如权利要求72所述的药物组合物,其中所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯按质量计以所述组合物的约5%至约15%存在。

74.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是柠檬酸三乙酯。

75.如权利要求74所述的药物组合物,其中所述柠檬酸三乙酯按质量计以所述组合物的约1%至约5%存在。

76.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是十二烷基硫酸钠。

77.如权利要求76所述的药物组合物,其中所述十二烷基硫酸钠按质量计以所述组合物的约0.1%至约0.5%存在。

78.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是滑石。

79.如权利要求78所述的药物组合物,其中所述滑石按质量计以所述组合物的约1%至约5%存在。

80.一种治疗病症的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐的延长释放。

81.如权利要求80所述的方法,其中所述病症是心脏病症。

82.如权利要求81所述的方法,其中所述心脏病症的特征在于心律不齐。

83.如权利要求81所述的方法,其中所述心脏病症是儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速。

84.如权利要求81所述的方法,其中所述心脏病症是心力衰竭。

85.如权利要求84所述的方法,其中所述心力衰竭是充血性心力衰竭。

86.如权利要求84所述的方法,其中所述心力衰竭是慢性心力衰竭。

87.如权利要求84所述的方法,其中所述心力衰竭是射血分数降低的心力衰竭。

88.如权利要求84所述的方法,其中所述心力衰竭是射血分数保留的心力衰竭。

89.如权利要求84所述的方法,其中所述对象是具有植入型心律转复除颤器的心力衰竭患者,其中所述植入型心律转复除颤器植入在所述患者中。

90.如权利要求84所述的方法,其中所述心力衰竭是急性心力衰竭。

91.如权利要求84所述的方法,其中所述对象是在心肌梗死后需要保持心脏功能的心力衰竭患者。

92.如权利要求81所述的方法,其中所述心脏病症是心肌梗死。

93.如权利要求81所述的方法,其中所述心脏病症包括心脏缺血/再灌注损伤。

94.如权利要求80所述的方法,其中所述病症是肌肉骨骼病症。

95.如权利要求94所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症是先天性肌病。

96.如权利要求80所述的方法,其中所述病症是RYR1相关肌病。

97.如权利要求94所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症是肌营养不良。

98.如权利要求97所述的方法,其中所述肌营养不良是杜氏肌营养不良。

99.如权利要求94所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症是肌少症。

100.如权利要求80所述的方法,其中所述病症是癌症相关的肌无力。

101.如权利要求100所述的方法,其中所述癌症相关的肌无力是癌症恶病质。

102.如权利要求101所述的方法,其中所述癌症恶病质是由于伴有骨转移的癌症。

103.如权利要求80所述的方法,其中所述病症是糖尿病。

104.如权利要求80所述的方法,其中所述病症是恶性高热。

105.如权利要求80所述的方法,其中所述治疗有效量是约100至约200mg/天。

106.如权利要求80所述的方法,其中所述治疗有效量是约120mg/天。

107.如权利要求80所述的方法,其中所述治疗有效量是约200mg/天。

108.如权利要求80所述的方法,其中所述施用是口服施用。

109.如权利要求80所述的方法,其中所述盐是半富马酸盐。

110.如权利要求80所述的方法,其中所述延长释放是调释。

111.如权利要求80所述的方法,其中所述延长释放是延续释放。

112.如权利要求80所述的方法,其中所述延长释放是延迟释放。

113.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型是固体剂型。

114.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约12小时。

115.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约24小时。

116.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大

血浆浓度。

117.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约4小时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

118.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约3至约4小时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

119.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约14至约21小时的体内半衰期。

120.如权利要求119所述的方法,其中4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的所述半衰期是约14小时。

121.如权利要求119所述的方法,其中4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的所述半衰期是约20小时。

122.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的C_{max}的积累率,其中所述积累率计算为第28天的C_{max}/第1天的C_{max}的比率,其中C_{max}是最大观察血浆浓度。

123.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的AUC的积累率,其中所述AUC的积累率计算为第28天的AUC_{tau}/第1天的AUC_{0-24}的比率,

其中

-AUC是浓度-时间曲线下面积;

-AUC_{tau}是在稳态下在给药间隔(tau)期间浓度-时间曲线下面积;并且

-AUC_{0-24}是从时间0至给药后24小时的浓度-时间曲线下面积。

124.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的小于约35ug/mL的最大观察血浆浓度。

125.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在单次施用120mg剂量之后,在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫

氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约10至约15ng/mL的最大观察血浆浓度。

126.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在14次每日一次施用120mg剂量之后,在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约17至约21ng/mL的最大观察血浆浓度。

127.如权利要求80所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在初始施用之后约3至约7天的范围内在所述研究对象中发生4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态血浆浓度。

128.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,约20至约200mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

129.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型包含约23.5至约235mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

130.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

131.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型包含23.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

132.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,50mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

133.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型包含58.75mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

134.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,100mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

135.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型包含117.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

136.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型是片剂。

137.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型是片剂,其中所述片剂通过湿法制粒工艺制备。

138.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型是片剂,其中所述片剂通过干法制粒工艺制备。

139.如权利要求136所述的方法,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂。

140.如权利要求139所述的方法,其中所述胃耐受性片剂在处于或低于5.5的pH下基本上不崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有处于或低于5.5的pH的介质中的溶出度来确定的。

141.如权利要求140所述的方法,其中所述具有处于或低于5.5的pH的介质是具有1.2的pH的0.1N HCl溶液。

142.如权利要求139所述的方法,其中所述胃耐受性片剂在约6.8的pH下基本上崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有6.8的pH的介质中的溶出度来确定的。

143.如权利要求142所述的方法,其中所述具有6.8的pH的介质是磷酸盐缓冲液。

144.如权利要求139所述的方法,其中胃耐受性片剂在胃液中基本上不崩解。

145.如权利要求139所述的方法,其中所述胃耐受性片剂在肠液中基本上崩解。

146.如权利要求80所述的方法,其中所述对象处于进食状态。

147.如权利要求80所述的方法,其中所述对象处于禁食状态。

148.如权利要求80所述的方法,还包括向所述对象施用治疗有效量的胃酸减少剂。

149.如权利要求148所述的方法,其中所述胃酸减少剂与所述药物组合物同时施用。

150.如权利要求148所述的方法,其中所述胃酸减少剂与所述药物组合物顺序地施用,在其之前或之后。

151.如权利要求148所述的方法,其中所述胃酸减少剂是质子泵抑制剂。

152.如权利要求148所述的方法,其中所述胃酸减少剂是抗酸药。

153.如权利要求148所述的方法,其中所述胃酸减少剂是组胺H_2受体拮抗剂。

154.如权利要求80所述的方法,其中所述药物组合物在胃酸减少剂不存在的情况下施用。

155.如权利要求80所述的方法,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂,其中所述胃耐受性片剂包含核心和基本上覆盖所述核心的包衣层。

156.如权利要求155所述的方法,其中所述包衣层包含肠溶聚合物。

157.如权利要求156所述的方法,其中所述肠溶聚合物是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

158.如权利要求155所述的方法,其中所述包衣层是按质量计所述片剂的约20%。

159.如权利要求155所述的方法,还包含在所述核心与所述包衣层之间的底包衣层。

160.如权利要求159所述的方法,其中所述底包衣层包含聚合物。

161.如权利要求160所述的方法,其中所述聚合物是羟丙甲纤维素。

162.如权利要求159所述的方法,其中所述底包衣层是按质量计所述片剂的约3%。

163.如权利要求80所述的方法,其中治疗增加所述对象的骨骼肌中的RyR1-钙稳定蛋白1结合。

164.如权利要求80所述的方法,其中治疗减少钙从所述对象的RyR1通道中渗漏。

165.一种片剂,包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

-所述核心包含4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

-所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

-所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

166.一种片剂,包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

-所述核心包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

-所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

-所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

167.一种片剂,包含:

组分		比率(%)
核心	4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐	38.18
	甘露醇	11.01
	微晶纤维素	16.23
	交联羧甲基纤维素钠	2.44
	硬脂酸镁	0.81
	麦芽糖糊精	11.53
	胶体无水二氧化硅	0.16

	硬脂富马酸钠	0.81
底包衣	**无色 Sepifilm LP 010：**	
	羟丙甲纤维素	1.94
	微晶纤维素	0.24
	硬脂酸	0.24
	纯化水	q.s.
肠溶包衣	***AQOAT* 悬浮液：**	
	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯	10.18
	柠檬酸三乙酯	2.85
	十二烷基硫酸钠	0.31
	滑石	3.06
	纯化水	q.s.

包含兰尼定受体调节剂的药物组合物及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2021年5月20日提交的美国临时申请号63/191,142的权益,所述临时申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 关于政府资助的声明

[0004] 本发明是在履行与美国卫生与公众服务部下属的美国国立卫生研究院的合作研发协议时发明的。美国政府具有本发明中的某些权利。

背景技术

[0005] 肌质网(SR)是细胞中的一种结构,其主要充当专门的细胞内钙(Ca^{2+})储库。兰尼定受体(RyR)是SR中的通道,其打开和关闭以调节Ca^{2+}从SR释放到细胞的细胞内细胞质中。Ca^{2+}从SR释放到细胞质中增加了细胞质Ca^{2+}浓度。RyR的打开概率是指RyR在任何给定时刻打开并且因此能够将Ca^{2+}从SR释放到细胞质中的概率。已知三种RyR异形体。RyR1是在哺乳动物骨骼肌中表达的主要异形体,RyR2主要存在于心肌中,而RyR3在骨骼肌中的表达低。

[0006] Ca^{2+}从SR的释放通过若干种RyR结合蛋白来调节。钙稳定蛋白(Calstabin)1(FKBP12)和钙稳定蛋白2(FKBP12.6)分别使RyR1和RyR2的关闭状态稳定。RYR1或RYR2中的突变的特征分别在于钙稳定蛋白1或钙稳定蛋白2的结合减少,以及与收缩信号不相关的不适当的通道打开。通过翻译后修饰,诸如RyR通道的PKA-磷酸化、氧化或亚硝基化,进一步加剧了这种通道打开。由此产生的钙稳定蛋白解离可能导致通道渗漏,这在静息条件下表现出打开概率在病理上增加。SR Ca^{2+}渗漏导致SR Ca^{2+}含量降低,可供释放的Ca^{2+}较少并且因此导致肌肉收缩较弱。

发明内容

[0007] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的延长释放。

[0008] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时之间的时间时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0009] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗病症的方法,其包括向有需要的对象施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二

氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的延长释放。

[0010] 在一些实施方案中,本公开提供了一种片剂,其包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣(sub-coating)层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

[0011] -所述核心包含4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

[0012] -所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且-所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

[0013] 在一些实施方案中,本公开提供了一种片剂,其包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时之间的时间时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约3至约4小时之间的时间时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

附图说明

[0014] 图1:实施例2(配制品(Formulation)B1)和实施例3(配制品B2)的胃耐受性片剂在pH 1-2(0.1N HCl)或pH 4.5缓冲液,接着在pH 6.8缓冲液中的体外溶解时间曲线(profile)。

[0015] 图2:实施例2(pH 6.8,●)和实施例3(pH 5.5,▲)的胃耐受性片剂的体外溶解时间曲线。

[0016] 图3:第1天化合物I的平均血浆浓度(+/-SD)时间曲线(第I部分:单剂量,健康志愿者),以ng/mL表示。

[0017] 图4:第1天化合物I的平均血浆浓度(+/-SD)时间曲线(第II部分:重复剂量,健康志愿者),以ng/mL表示。

[0018] 图5:第14天化合物I的平均血浆浓度(+/-SD)时间曲线(第II部分:重复剂量,健康志愿者),以ng/mL表示。

[0019] 图6:在向三个RYR1相关肌病患者施用单次口服剂量的120mg以胃耐受性片剂的形式配制的化合物I(6个片剂/剂量)之后第1天化合物I的个体血浆浓度时间曲线。

[0020] 图7:在向三个RYR1相关肌病患者施用多次口服每日剂量的120mg以胃耐受性片剂的形式配制的化合物I(6个片剂/剂量)之后第28天化合物I的个体血浆浓度时间曲线。

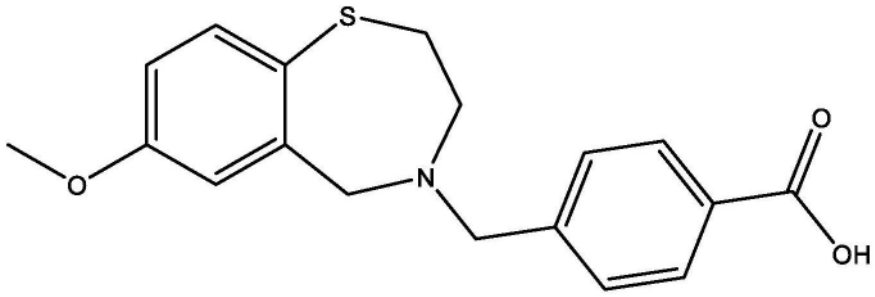
[0021] 图8:在向三个RYR1相关肌病患者施用单次口服剂量的200mg以胃耐受性片剂的形式配制的化合物I(10个片剂/剂量)之后第1天化合物I的个体血浆浓度时间曲线。

[0022] 图9:在向三个RYR1相关肌病患者施用多次口服每日剂量的200mg以胃耐受性片剂的形式配制的化合物I(10个片剂/剂量)之后第28天化合物I的个体血浆浓度时间曲线。

具体实施方式

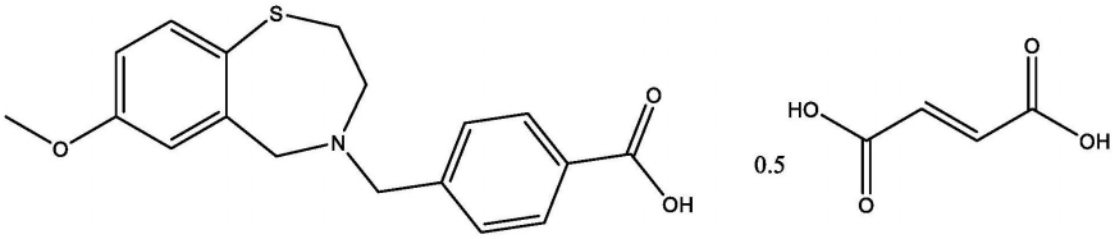
[0023] 本公开提供了一种调释(modified-release)药物组合物,包含4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐(例如,半富马酸盐)以及药学上可接受的赋形剂。本公开提供了治疗与RyR相关联的病症,包括例如心脏病症或疾病、肌肉骨骼病症或疾病、癌症相关肌无力、恶性高热和糖尿病的方法。

[0024] 化合物4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸具有以下化学结构:

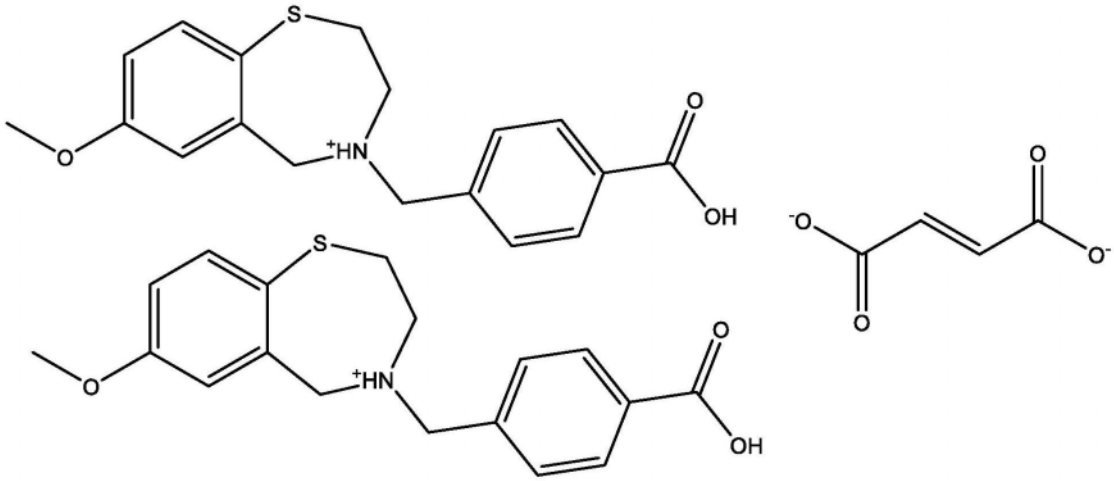
[0025] 

[0026] 在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸以与药学上可接受的酸或碱的盐形式提供。盐的非限制性实例包括钠盐、钾盐、镁盐、半富马酸盐、盐酸盐和氢溴酸盐。在一个实施方案中,所述盐是钠盐。在另一个实施方案中,所述盐是半富马酸盐。

[0027] 当以半富马酸盐的形式存在时,所述化合物在本文中被称为化合物(I)。化合物(I)具有经验式,具有以下结构,或其离子化形式:

[0028] 

[0029] 例如,式(I)的化合物可以呈离子化形式,其包含4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的两个离子化分子。

[0030] 

[0031] 药物组合物

[0032] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的延长释放。

[0033] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的延长释放。

[0034] 在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,即4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的调释。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的延长释放。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的受控释放。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的延续释放(extended release)。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的持续释放(sustained release)。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的延迟释放。

[0035] 在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的调释。在一些实施方案中,所述

药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的延长释放。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的受控释放。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的延续释放。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的持续释放。在一些实施方案中,所述药物组合物提供活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的延迟释放。

[0036] 胃耐受性配制品

[0037] 在一些实施方案中,调释配制品是胃耐受性配制品。在一些实施方案中,调释配制品是呈单位剂型的胃耐受性配制品。在一些实施方案中,调释配制品是呈单位固体剂型的胃耐受性配制品。

[0038] 在一些实施方案中,延迟释放配制品是胃耐受性配制品。在一些实施方案中,延迟释放配制品是呈单位剂型的胃耐受性配制品。在一些实施方案中,延迟释放配制品是呈单位固体剂型的胃耐受性配制品。在一些实施方案中,胃耐受性配制品是胃耐受性片剂。

[0039] 胃耐受性片剂是延迟释放片剂,其可以耐受酸性胃液并在肠液中释放其(一种或多种)活性物质。胃耐受性片剂可以由已经用胃耐受性包衣覆盖的颗粒剂或颗粒制备,或者可替代地通过用胃耐受性包衣覆盖片剂(例如,肠溶片剂)来制备。胃肠道的各个部分中流体的pH范围为响应性药物释放提供环境刺激。

[0040] 在一些实施方案中,胃耐受性肠溶片剂由三层构成:(1)含有药物的核心片剂(立即释放(immediate release)功能);(2)基本上覆盖所述核心的底包衣层,所述底包衣层可以包括可溶胀的疏水性聚合物层(例如,羟丙基纤维素或羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素)(定时释放功能));以及(3)包含肠溶聚合物的肠溶包衣层,所述肠溶包衣层基本上覆盖所述底包衣层(耐酸性功能)。由于外肠溶包衣层的耐酸性,所述片剂基本上不会在胃中释放药物。肠溶包衣层在胃排空之后迅速溶解,并且肠液开始侵蚀底包衣聚合物层。药物快速释放发生在胃排空之后侵蚀前沿到达核心片剂之后。核心片剂通过侵蚀层的溶解而变得可触及所需的时间是延滞期,其持续时间可以通过底包衣层中聚合物的质量或组成来控制。

[0041] 在一些实施方案中,胃耐受性配制品是由于例如肠溶包衣对pH的敏感性而产生的延迟释放配制品,以及由于例如底包衣层中存在聚合物而产生的调释配制品。在一些实施方案中,配制品的特征在于延迟释放曲线,使得所有或基本上所有配制品都经过胃并在小肠中释放。另外,由于底包衣层中存在聚合物,配制品的缓慢侵蚀(延滞期)可以相对于立即释放配制品导致活性成分的延长释放。在一些实施方案中,胃耐受性配制品具有释放曲线,所述释放曲线是由于例如肠溶包衣的存在而产生的延迟释放曲线和由于例如聚合物的存在(例如,由于底包衣层中存在聚合物)而产生的延长释放曲线的组合。

[0042] 在一些实施方案中,胃耐受性配制品对胃液中的崩解具有耐受性。例如,在一些实施方案中,小于约10%、小于约9%、小于约8%、小于约7%、小于约6%、小于约5%、小于约

4％、小于约3％、小于约2％或小于约1％的活性成分在胃液中或在模拟胃液pH的pH下从配制品中释放。胃液的pH随着食物的存在或不存在而变化，并且通常在约1.5至约3.5的范围内。在一些实施方案中，胃耐受性配制品在暴露于胃液之后至少约15分钟期间基本上不崩解。例如，胃耐受性配制品在暴露于胃液之后至少约30分钟期间或至少约45分钟期间或至少约60分钟期间或至少约75分钟期间或至少约90分钟期间或至少约120分钟期间或至少约180分钟期间或甚至更长时间期间基本上不崩解。在一些实施方案中，胃耐受性配制品在食物不存在的情况下对胃液中的崩解具有耐受性。在一些实施方案中，胃耐受性配制品在食物存在的情况下对胃液中的崩解具有耐受性。

[0043] 在一些实施方案中，胃耐受性配制品(例如，胃耐受性片剂)在处于或低于5.5的pH下基本上不崩解。例如，胃耐受性配制品(例如，胃耐受性片剂)在处于或低于5.5的pH下释放小于约10％的活性成分。例如，胃耐受性配制品(例如，胃耐受性片剂)在处于或低于约5.5的pH下释放小于约9％、小于约8％、小于约7％、小于约6％、小于约5％、小于约4％、小于约3％、小于约2％或小于约1％的活性成分。

[0044] 在一些实施方案中，胃耐受性配制品在暴露于处于或低于约5.5的pH，例如处于或低于约4.5、约4.0、约3.5、约3.0、约2.5、约2.0或更低的pH之后基本上不崩解。在一些实施方案中，胃耐受性配制品在暴露于处于或低于约5.5的pH之后至少约15分钟期间基本上不崩解。例如，胃耐受性配制品在暴露于处于或低于约5.5的pH之后至少约30分钟期间或至少约45分钟期间或至少约60分钟期间或至少约75分钟期间或至少约90分钟期间或至少约120分钟期间或至少约180分钟期间或甚至更长时间期间基本上不崩解。

[0045] 在一些实施方案中，胃耐受性配制品(例如，胃耐受性片剂)在中性pH(pH＝7)或接近中性的pH(例如，6.8或更高的pH)下基本上崩解。在一些实施方案中，延迟释放配制品在约6.8或更高的pH下释放至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％或至少约99％。这种释放可以在肠溶层和/或底包衣层被侵蚀并且含药物的核心暴露之后快速发生，例如，在30分钟、或40分钟、或50分钟、或60分钟、或120分钟、或180分钟内。

[0046] 在一些实施方案中，胃耐受性配制品(例如，片剂)包含肠溶包衣层。肠溶包衣片剂是固体口服单位剂型，其被设计成通过胃并在小肠中释放药物。在一些实施方案中，肠溶包衣防止活性成分在片剂到达小肠之前释放。一旦配制品到达小肠，肠溶包衣就会溶解，并且活性成分就会被释放。活性成分的释放可以是根据立即释放曲线，例如，至少约70％、至少约75％、至少约80％、至少约85％、至少约90％、至少约95％、至少约95％、至少约96％、至少约97％、至少约98％或至少约99％的活性成分在到达小肠的1小时内被释放。

[0047] 在一些实施方案中，崩解是通过测量胃耐受性配制品在具有小于5.5的pH(例如在约1.0与约2.0之间的pH、或在约4.0与5.0之间的pH，例如约4.5的pH)的介质中的溶出度来确定的。在一些实施方案中，崩解是通过测量胃耐受性配制品在具有约6.5至约7.0的pH(例如约6.8的pH)的介质中的溶出度来确定的。

[0048] 在一些实施方案中，具有低于5.5的pH的介质是具有约1.2的pH的HCl溶液。在一些实施方案中，具有低于5.5的pH的介质是具有约1.2的pH的0.1N HCl溶液。在一些实施方案中，具有6.8的pH的介质是磷酸盐缓冲液。

[0049] 在一些实施方案中,肠溶包衣层在胃排空之后迅速溶解,并且肠液开始侵蚀底包衣聚合物层。药物快速释放发生在胃排空之后侵蚀前沿到达核心片剂之后。核心片剂通过侵蚀层的溶解而变得可触及所需的时间被称为“延滞期”。在一些实施方案中,延滞期的持续时间可以通过改变底包衣层中聚合物的质量来控制。在一些实施方案中,延滞期的持续时间通过改变底包衣层中聚合物的性质来控制。在一些实施方案中,延滞期的持续时间通过改变底包衣层中聚合物的质量和组成来控制。在一些实施方案中,所述聚合物是羟丙基纤维素。在一些实施方案中,所述聚合物是羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素)。

[0050] 在一些实施方案中,本公开的胃耐受性药物组合物施用于处于进食状态(例如,在用餐期间或在用餐之后至多约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时、约6小时或约7小时内)的对象。在一些实施方案中,本公开的胃耐受性药物组合物施用于处于禁食状态(例如,在用餐之后至少约8小时、至少约9小时、至少约10小时、至少约11小时或至少约12小时或更长时间)的对象。在一些实施方案中,餐食是高脂肪餐食。在一些实施方案中,餐食是低脂肪餐食。

[0051] 在一些实施方案中,本公开的胃耐受性药物组合物与胃酸减少剂组合施用。例如,还向施用胃耐受性组合物的对象施用胃酸减少剂的方案。在一些实施方案中,胃酸减少剂与胃耐受性药物组合物同时施用。在一些实施方案中,胃酸减少剂与胃耐受性药物组合物顺序地施用,在其之前或之后。在一些实施方案中,胃酸减少剂在胃耐受性配制品之前至多约1小时、或至多约2小时、或至多约3小时、或至多约4小时、或至多约5小时、或至多约6小时、或至多约7小时、或至多约8小时、或至多约9小时、或至多约10小时、或至多约11小时、或至多约12小时施用。在一些实施方案中,胃酸减少剂在胃耐受性配制品之后至多约1小时、或至多约2小时、或至多约3小时、或至多约4小时、或至多约5小时、或至多约6小时、或至多约7小时、或至多约8小时、或至多约9小时、或至多约10小时、或至多约11小时、或至多约12小时施用。

[0052] 在一些实施方案中,施用胃耐受性组合物和胃酸减少剂的组合的对象被诊断为患有或表现出酸反流病或胃食管反流病(GERD)的症状。酸反流病/GERD的症状包括但不限于胃灼热、消化不良(indigestion)、反胃(regurgitation)、消化不良(dyspepsia)、腹胀、打嗝(burping)、吞咽困难、打嗝(hiccup)、恶心、体重减轻、哮鸣、咳嗽、声音嘶哑、咽痛和肠出血。

[0053] 在一些实施方案中,施用胃耐受性组合物和胃酸减少剂的组合的对象被诊断为患有或表现出食管炎的症状。食管炎的症状包括但不限于吞咽困难、吞咽疼痛、胸痛、食道食物嵌塞、胃灼热和反酸。

[0054] 在一些实施方案中,施用胃耐受性组合物和胃酸减少剂的组合的对象被诊断为患有或表现出消化性溃疡的症状。在一些实施方案中,消化性溃疡包括胃溃疡。在一些实施方案中,消化性溃疡包括十二指肠溃疡。消化性溃疡的症状包括但不限于胃灼热痛、饱腹感、腹胀或打嗝、对高脂肪食物不耐受、胃灼热和恶心。

[0055] 在一些实施方案中,施用胃耐受性组合物和胃酸减少剂的组合的对象被诊断为患有或表现出卓-艾综合征(Zollinger-Ellison Syndrome)的症状。卓-艾综合征的症状包括但不限于恶心、呕吐、体重减轻、腹泻、腹痛、胃灼热、GERD和肠出血。

[0056] 在一些实施方案中,施用胃耐受性组合物和胃酸减少剂的组合的对象被诊断为患

有或表现出幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)感染的症状。幽门螺杆菌的症状包括但不限于胃痛、恶心、食欲不振、打嗝、腹胀或体重减轻。

[0057] 在一些实施方案中,向施用胃耐受性组合物和胃酸减少剂的组合的对象施用胃酸减少剂以降低非甾体抗炎药诱导的溃疡发生的可能性。

[0058] 在一些实施方案中,所述药物组合物在胃酸减少剂不存在的情况下施用。例如,不向施用胃耐受性组合物的对象施用胃酸减少剂的方案。

[0059] 在一些实施方案中,胃酸减少剂是质子泵抑制剂(PPI)。质子泵抑制剂的非限制性实例包括奥美拉唑(Omeprazole)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、兰索拉唑(Lansoprazole)、右兰索拉唑(Dexlansoprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)和雷贝拉唑(Rabeprazole)。

[0060] 在一些实施方案中,胃酸减少剂是抗酸药。抗酸药的非限制性实例包括碳酸氢钠、碳酸氢钙、氢氧化铝和氢氧化镁。

[0061] 在一些实施方案中,胃酸减少剂是组胺H_2受体拮抗剂。组胺H_2受体拮抗剂的非限制性实施方案包括西咪替丁(Cimetidine)、雷尼替丁(Ranitidine)、法莫替丁(Famotidine)和尼扎替丁(Nizatidine)。

[0062] 在一些实施方案中,施用胃耐受性组合物的对象被诊断为患有或表现出胃酸缺乏的症状。在一些实施方案中,施用胃耐受性组合物的对象被诊断为患有或表现出胃酸过少的症状。胃酸缺乏或胃酸过少是指胃中盐酸的产生分别不存在或减少的病症。胃酸缺乏和胃酸过少的症状包括但不限于上腹痛、体重减轻、胃灼热、恶心、腹胀、腹泻、腹痛、反酸、早饱、呕吐、餐后饱胀、便秘、吞咽困难和舌炎。

[0063] 在一些实施方案中,本公开提供了一种胃耐受性片剂,所述胃耐受性片剂包含片剂核心,所述片剂核心包含治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐作为活性成分;基本上包围所述核心的底包衣层;以及肠溶包衣,所述肠溶包衣包含肠溶聚合物,所述肠溶包衣基本上包围所述底包衣。

[0064] 在一些实施方案中,本公开提供了一种胃耐受性片剂,其包含片剂核心,所述片剂核心包含治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐作为活性成分;基本上包围所述核心的底包衣层;以及肠溶包衣,所述肠溶包衣包含肠溶聚合物,所述肠溶包衣基本上包围所述底包衣。

[0065] 在一些实施方案中,本公开提供了一种片剂,其包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

[0066] -所述核心包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

[0067] -所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

[0068] -所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

[0069] 在一些实施方案中,本公开提供了一种片剂,其包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

[0070] -所述核心包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量50mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

[0071] -所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

[0072] -所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

[0073] 在一些实施方案中,本公开提供了一种片剂,其包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

[0074] -所述核心包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量100mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

[0075] -所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

[0076] -所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

[0077] 在一些实施方案中,肠溶聚合物是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,HPMC-AS)、醋酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、醋酸偏苯三甲酸纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸/甲基丙烯酸酯共聚物(例如,聚(甲基丙烯酸-共-甲基丙烯酸甲酯)、甲基丙烯酸/丙烯酸酯共聚物或虫胶(紫胶桐酸的酯)。在一些实施方案中,肠溶聚合物是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,HPMC-AS)。

[0078] 在一些实施方案中,肠溶包衣和底包衣各自独立地提供组合物的质量的约0.1%与约50%之间,例如按配制品的质量计约0.1%与约45%之间、约0.1%与约40%之间、约0.1%与约35%之间、约0.1%与约30%之间、约0.1%与约25%之间、约0.1%与约20%之间、约0.1%与约15%之间、约0.1%与约10%之间、约0.1%与约5%之间、或约0.1%与约1%之间。

[0079] 肠溶包衣和底包衣各自可以独立地以按配制品的质量计约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%或约50%存在。

[0080] 在一些实施方案中,所述配制品在底包衣层中包含按质量计约1%至约5%的聚合物。在一些实施方案中,所述配制品在底包衣层中包含按质量计约1%、约1.5%、约2%、约2.5%、约3%、约3.5%、约4%、约4.5%、或约5%或更多的聚合物。

[0081] 在一些实施方案中,所述配制品在肠溶包衣层中包含按质量计约5%至约20%的

聚合物。在一些实施方案中,所述配制品在肠溶包衣层中包含按质量计约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、或约13%、约14%、或约15%或更多的聚合物。本公开的药物组合物包含一种或多种药学上可接受的赋形剂或载剂(carrier)。药学上可接受的赋形剂例如作为组合物的核心、底包衣或包衣层的组分提供。药学上可接受的赋形剂例如与组合物的其他成分相容,并且对其接受者无害。

[0082] 在一些实施方案中,药物组合物呈适用于口服施用的形式。用于固体口服施用的药物组合物包括片剂、糖衣丸、舌下片剂、药囊、胶囊(包括明胶胶囊)、散剂和颗粒剂,并且用于液体口服、鼻腔、颊部或眼部施用的那些药物组合物包括乳剂、溶液剂、混悬剂、滴剂、糖浆剂和气雾剂。所述化合物也可以作为混悬剂或溶液剂通过饮用水或与食物一起施用。在一些实施方案中,所述药物组合物呈片剂的形式。在一些实施方案中,所述药物组合物呈胃耐受性片剂的形式。

[0083] 药学上可接受的赋形剂或载剂可以选自用作药物配制品的材料的各种有机和无机材料。此类材料可以作为填料、稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、增塑剂、表面活性剂(润湿剂)、缓冲液(pH调节剂)、助悬剂、着色剂、乳化剂、风味改善剂、胶凝剂、防腐剂、增溶剂、稳定剂、甜味剂、张力剂、分散剂、溶胀剂、阻滞剂、吸收剂和/或增粘剂中的任何一种或多种掺入。

[0084] 药学上可接受的填料/稀释剂的非限制性实例包括纤维素衍生物,包括微晶纤维素、硅化微晶纤维素羧甲基纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、乙基纤维素、淀粉、糖如甘露醇、蔗糖、乳糖、山梨醇、或糊精(例如,麦芽糖糊精)和氨基糖。

[0085] 药学上可接受的粘合剂的非限制性实例包括微晶纤维素、黄蓍树胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮(copovidone)、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)和淀粉。

[0086] 药学上可接受的崩解剂的非限制性实例包括交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠和交联聚维酮。

[0087] 药学上可接受的润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸盐诸如硬脂酸镁或硬脂酸锌、硬脂酸、硬脂富马酸钠、滑石、甘油二十二烷酸酯、十二烷基硫酸钠、聚乙二醇和氢化植物油。

[0088] 药学上可接受的助流剂的非限制性实例包括胶体二氧化硅、滑石、磷酸三钙、硅酸钙、纤维素、硅酸镁、三硅酸镁、淀粉、硬脂酸镁、滑石和矿物油。

[0089] 防潮剂的非限制性实例包括硬脂酸。

[0090] 药学上可接受的增塑剂的非限制性实例包括柠檬酸三烷基酯,例如柠檬酸三乙酯。

[0091] 药学上可接受的表面活性剂的非限制性实例包括十二烷基硫酸钠或聚山梨醇酯、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇、被称为“泊洛沙姆”的聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物、聚甘油脂肪酸酯诸如单月桂酸十甘油酯和单肉豆蔻酸十甘油酯、脱水山梨糖醇脂肪酸酯诸如脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(Tween)、聚乙二醇脂肪酸酯诸如聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚氧乙烯烷基醚诸如聚氧乙烯月桂基醚、聚氧乙烯蓖麻油和硬化蓖麻油诸如聚氧乙烯硬化蓖麻油。

[0092] 药学上可接受的调味剂的非限制性实例包括甜味剂诸如三氯蔗糖,和合成调味油

和调味香料、天然油、来自植物、叶子、花和果实的提取物及其组合。调味剂的非限制性实例包括肉桂油、冬青油、薄荷油、三叶草油、干草油、茴香油、桉树、薄荷、香草、柑橘油诸如柠檬油、橙油、葡萄和葡萄柚油,以及水果香精包括苹果、桃、梨、草莓、覆盆子、樱桃、梅子、菠萝和杏。

[0093] 药学上可接受的颜料或着色剂的非限制性实例包括氧化铝(干燥的氢氧化铝)、红木提取物、碳酸钙、角黄素、焦糖、β-胡萝卜素、胭脂虫提取物、胭脂红、叶绿素铜钾钠(叶绿素-铜络合物)、二羟基丙酮、氯氧化铋、合成氧化铁、亚铁氰化铁铵、亚铁氰化铁、氢氧化铬绿、氧化铬绿、鸟嘌呤、云母钛珠光颜料、叶蜡石、云母、洁齿剂、滑石、二氧化钛、铝粉、青铜粉、铜粉和氧化锌。

[0094] 缓冲剂或pH调节剂的非限制性实例包括酸性缓冲剂,诸如短链脂肪酸、柠檬酸、乙酸、盐酸、硫酸和富马酸;以及碱性缓冲剂,诸如tris、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化镁。

[0095] 张力增强剂的非限制性实例包括离子和非离子剂,诸如碱金属或碱土金属卤化物、尿素、甘油、山梨醇、甘露醇、丙二醇和葡萄糖。

[0096] 润湿剂的非限制性实例包括甘油、鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯。

[0097] 防腐剂的非限制性实例包括苯扎氯铵、苯佐氯铵、硫柳汞、硝酸苯汞、乙酸苯汞、硼酸苯汞、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇、苄醇、苯醇、氯己定和聚六亚甲基双胍。

[0098] 抗氧化剂的非限制性实例包括山梨酸、抗坏血酸、抗坏血酸盐、甘氨酸、α-生育酚、丁基羟基茴香醚(BHA)和丁基羟基甲苯(BHT)。

[0099] 在一些实施方案中,所述药物组合物的核心包含甘露醇。在一些实施方案中,所述药物组合物的核心包含微晶纤维素。在一些实施方案中,所述药物组合物的核心包含交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中,所述药物组合物的核心包含硬脂酸镁。在一些实施方案中,所述药物组合物的核心包含麦芽糖糊精。在一些实施方案中,所述药物组合物的核心包含胶体无水二氧化硅。在一些实施方案中,所述药物组合物的核心包含硬脂富马酸钠。

[0100] 在一些实施方案中,所述药物组合物的底包衣包含羟丙基甲基纤维素(HPMC,羟丙甲纤维素)。在一些实施方案中,所述药物组合物的底包衣包含微晶纤维素。在一些实施方案中,所述药物组合物的底包衣包含硬脂酸。

[0101] 在一些实施方案中,所述药物组合物的肠溶包衣包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。在一些实施方案中,所述药物组合物的肠溶包衣包含柠檬酸三乙酯。在一些实施方案中,所述药物组合物的肠溶包衣包含十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中,所述药物组合物的肠溶包衣包含滑石。

[0102] 药学上可接受的赋形剂可以按质量计以组合物的约0.1%与约99%之间的质量存在于药物组合物中。例如,药学上可接受的赋形剂可以按质量计以配制品的约0.1%与约95%之间、约0.1%与约90%之间、约0.1%与约85%之间、约0.1%与约80%之间、约0.1%与约75%之间、约0.1%与约70%之间、约0.1%与约65%之间、约0.1%与约60%之间、约0.1%与约55%之间、约0.1%与约50%之间、约0.1%与约45%之间、约0.1%与约40%之间、约0.1%与约35%之间、约0.1%与约30%之间、约0.1%与约25%之间、约0.1%与约20%之间、约0.1%与约15%之间、约0.1%与约10%之间、约0.1%与约5%之间、约0.1%与

约1%之间的质量存在于药物组合物中。

[0103] 药学上可接受的赋形剂可以按质量计以配制品的约0.1%、约0.2%、约0.3%、约0.4%、约0.5%、约0.6%、约0.7%、约0.8%、约0.9%、约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%、约30%、约31%、约32%、约33%、约34%、约35%、约36%、约37%、约38%、约39%、约40%、约41%、约42%、约43%、约44%、约45%、约46%、约47%、约48%、约49%、约50%、约51%、约52%、约53%、约54%、约55%、约56%、约57%、约58%、约59%、约60%、约61%、约62%、约63%、约64%、约65%、约66%、约67%、约68%、约69%、约70%、约71%、约72%、约73%、约74%、约75%、约76%、约77%、约78%、约79%、约80%、约81%、约82%、约83%、约84%、约85%、约86%、约87%、约88%、约89%、约90%、约91%、约92%、约93%、约94%、约95%、约96%、约97%、约98%、约99%、约99.1%、约99.2%、约99.3%、约99.4%、约99.5%、约99.6%、约99.7%、约99.8%或约99.9%存在。

[0104] 根据本公开的方法,这些化合物中的任一种可以以有效限制或减少对象,特别是对象的细胞中RyR结合的钙稳定蛋白水平降低的可能性的量施用于对象(或与对象的细胞接触)。可替代地,本公开的方法包括施用有效治疗如本文所述的RyR相关病症或降低其可能性的量的化合物。

[0105] 本文公开的药物组合物适合以适用于体内施用的生物相容形式施用于人类或动物对象。对象可以是例如老年人、成年人、青少年、青春期前儿童、儿童、学步儿童、婴儿、新生儿和非人动物。在一些实施方案中,对象是患者。

[0106] 制备方法

[0107] 本文所述的药物组合物可以通过合适的药理学技术来制备。合适的药理学技术包括例如一种方法或方法的组合,诸如(1)湿法制粒;(2)干法制粒;(3)干混;(4)直接压缩;(5)研磨;(6)辊压;或(7)融合。其他方法包括例如喷雾干燥、锅包衣、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或包衣(例如,沃斯特包衣(wurster coating))、切向包衣、顶部喷涂、压片、挤出等。

[0108] 在一些实施方案中,本文公开的片剂通过湿法制粒工艺制备。在湿法制粒中,将呈粉末形式的部分或全部活性成分和赋形剂共混,然后在液体(例如,水)的存在下进一步混合,使粉末结块成颗粒。将颗粒干燥,然后筛分和/或研磨至所需的粒径。然后可以将颗粒压片,或者可以在压片之前添加其他赋形剂,诸如助流剂和/或润滑剂。

[0109] 在一些实施方案中,将活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐用一种或多种药学上可接受的赋形剂溶解,并且将所得混合物在合适的溶剂(例如,水)的存在下制粒。获得湿颗粒,可以将其干燥并任选地过筛以获得干颗粒。任选地可以将干颗粒与一种或多种额外的药学上可接受的赋形剂混合,任选地过筛,并压制成片剂。

[0110] 在一些实施方案中,本文公开的片剂通过干法制粒工艺制备。在一些实施方案中,干法制粒工艺是重压(slugging)工艺。重压是一种干法制粒方法,其中首先将任选地与一种或多种赋形剂组合的活性成分压缩以形成重压物,然后将其研磨以形成适用于进一步加工的颗粒。例如,可以将一种或多种活性成分和药学上可接受的赋形剂的共混组合物压实

成重压物或薄片,然后研磨成压实颗粒。随后可以将压实的颗粒压缩成片剂。在一些实施方案中,活性成分,例如4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的制粒可以通过干法制粒方法来实现。

[0111] 在其他实施方案中,可以使用直接压缩技术将共混组合物直接压缩成压实的剂型。直接压缩生产出更均匀的无颗粒片剂。

[0112] 在一些实施方案中,制粒方法包括辊压方法,其中通过将任选地与一种或多种湿或干赋形剂组合的活性成分通过辊压设备进料,接着对压实混合物进行干燥(如果需要的话)、研磨和确定尺寸以形成具有所需粒径的颗粒来实现粉末尺寸的增大。

[0113] 在一些实施方案中,本文所述的胶囊可以包括参考压片所述的前述共混物和颗粒中的任一种,然而,它们不经过最终压片步骤。

[0114] 药学上可接受的盐

[0115] 本公开提供了本文所述的任何治疗性化合物的药学上可接受的盐的用途。药学上可接受的盐包括例如酸加成盐和碱加成盐。添加到化合物中以形成酸加成盐的酸可以是有机酸或无机酸。添加到化合物中以形成碱加成盐的碱可以是有机碱或无机碱。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是金属盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是铵盐。

[0116] 金属盐可以通过将无机碱添加到本公开的化合物中而产生。无机碱由金属阳离子与碱性抗衡离子(例如氢氧根、碳酸根、碳酸氢根或磷酸根)的配对组成。金属可以是碱金属、碱土金属、过渡金属或主族金属。在一些实施方案中,金属是锂、钠、钾、铯、铈、镁、锰、铁、钙、锶、钴、钛、铝、铜、镉或锌。

[0117] 在一些实施方案中,金属盐是锂盐、钠盐、钾盐、铯盐、铈盐、镁盐、锰盐、铁盐、钙盐、锶盐、钴盐、钛盐、铝盐、铜盐、镉盐或锌盐。

[0118] 铵盐可以通过将氨或有机胺添加到本公开的化合物中而产生。在一些实施方案中,有机胺是三乙胺、二异丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、吗啉、N-甲基吗啉、哌啶、N-甲基哌啶、N-乙基哌啶、二苄胺、哌嗪、吡啶、吡唑、咪唑或吡嗪。

[0119] 在一些实施方案中,铵盐是三乙胺盐、三甲胺盐、二异丙胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、吗啉盐、N-甲基吗啉盐、哌啶盐、N-甲基哌啶盐、N-乙基哌啶盐、二苄胺盐、哌嗪盐、吡啶盐、吡唑盐、哒嗪盐、嘧啶盐、咪唑盐或吡嗪盐。

[0120] 酸加成盐可以通过将酸添加到本公开的化合物中而产生。在一些实施方案中,酸是有机酸。在一些实施方案中,酸是无机酸。在一些实施方案中,酸是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、亚硝酸、硫酸、亚硫酸、磷酸、异烟酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、抗坏血酸、龙胆酸、葡糖酸、葡糖醛酸、糖二酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、泛酸、乙酸、三氟乙酸、扁桃酸、肉桂酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、乙醇酸、丙酸、丁酸、富马酸、琥珀酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、草酸或马来酸。

[0121] 在一些实施方案中,盐是盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、亚硝酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、龙胆酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、泛酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、扁桃酸盐、肉桂酸盐、天冬氨酸盐、硬脂酸盐、棕榈酸盐、乙醇酸盐、丙酸盐、丁酸盐、富马酸盐、半富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、草酸盐或马来酸盐。

[0122] 剂量和给药方案

[0123] 在一些实施方案中,有效限制或减少对象中RyR结合的钙稳定蛋白水平降低的可能性和/或有效治疗与RyR相关联的病症或降低其可能性的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的合适量的范围是约100至约500mg/天,例如约100mg/天、约110mg/天、约120mg/天、约130mg/天、约140mg/天、约150mg/天、约160mg/天、约170mg/天、约180mg/天、约190mg/天、约200mg/天、约210mg/天、约220mg/天、约230mg/天、约240mg/天、约250mg/天、约260mg/天、约270mg/天、约280mg/天、约290mg/天、约300mg/天、约310mg/天、约320mg/天、约330mg/天、约340mg/天、约350mg/天、约360mg/天、约370mg/天、约380mg/天、约390mg/天、约400mg/天、约410mg/天、约420mg/天、约430mg/天、约440mg/天、约450mg/天、约460mg/天、约470mg/天、约480mg/天、约450mg/天或约500mg/天。

[0124] 在一些实施方案中,有效限制或减少对象中RyR结合的钙稳定蛋白水平降低的可能性和/或有效治疗与RyR相关联的病症或降低其可能性的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐的合适量是约1mg至约2000mg/天;约1mg至约1000mg/天、约1mg至约500mg/天、约5mg至约1000mg/天、约5mg至约500mg/天、约5mg至约100mg/天、约10mg至约50mg/天、约50mg至约250mg/天、约100mg至约200mg/天、约1mg至约50mg/天、约50mg至约100mg/天、约100mg至约150mg/天、约150mg至约200mg/天、约200mg至约250mg/天、约250mg至约300mg/天、约300mg至约350mg/天、约350mg至约400mg/天、约400mg至约450mg/天、约450mg至约500mg/天、约500mg至约550mg/天、约550mg至约600mg/天、约600mg至约650mg/天、约650mg至约700mg/天、约700mg至约750mg/天、约750mg至约800mg/天、约800mg至约850mg/天、约850mg至约900mg/天、约900mg至约950mg/天或约950mg至约1000mg/天。

[0125] 在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以约1mg、约1.5mg、约2mg、约2.5mg、约3mg、约3.5mg、约4mg、约4.5mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约120mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约250mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg或约1000mg的量存在于组合物中。

[0126] 在一些实施方案中,基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的每日剂量是120mg。在一些实施方案中,基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的每日剂量是200mg。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的每日剂量是141mg。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的每日剂量是235mg。

[0127] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的23.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0128] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,50mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的58.75mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0129] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,100mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的117.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0130] 在一些实施方案中,剂量可以用药物的量除以对象的质量来表示,例如,每千克对象体重的药物毫克数。在一些实施方案中,化合物以在以下范围内的量施用:约5mg/kg至约50mg/kg/天、约250mg/kg至约2000mg/kg/天、约10mg/kg至约800mg/kg/天、约50mg/kg至约400mg/kg/天、约100mg/kg至约300mg/kg/天、或约150mg/kg至约200mg/kg/天。

[0131] 药代动力学

[0132] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中所述单位剂型是延迟释放胃耐受性剂型,其在施用之后约2-4小时的延滞期之后释放活性成分4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,活性成分以受控方式从组合物中释放,使得在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐在对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约12小时。在一些实施方案中,活性成分以受控方式从组合物中释放,使得在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐在对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约24小时。本公开的药物组合物适用于每日一次施用。

[0133] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二

氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐在对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约6小时。在一些实施方案中,所述时间段是施用之后至少约7小时、至少约8小时、至少约9小时、至少约10小时、至少约11小时、至少约12小时、至少约13小时、至少约14小时、至少约15小时、至少约16小时、至少约17小时、至少约18小时、至少约19小时、至少约20小时、至少约21小时、至少约22小时、至少约23小时、或至少约24小时。

[0134] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时(t_{max})处在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度(C_{max})。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约5小时(t_{max})处在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度(C_{max})。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约4小时(t_{max})处在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度(C_{max})。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约3至约4小时(t_{max})处在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度(C_{max})。在一些实施方案中,在施用之后约3小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约3.5小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约4小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约4.5小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约5小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的最大血浆浓度。在一些实施方案中,

在施用之后约5.5小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约6小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的最大血浆浓度。

[0135] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时(t_{max})处在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态最大血浆浓度(C_{max})。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约5小时(t_{max})处在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态最大血浆浓度(C_{max})。在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约4小时(t_{max})处在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态最大血浆浓度(C_{max})。在一些实施方案中,在施用之后约3小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的稳态最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约3.5小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的稳态最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约4小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的稳态最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约4.5小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的稳态最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约5小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的稳态最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约5.5小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的稳态最大血浆浓度。在一些实施方案中,在施用之后约6小时达到4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的稳态最大血浆浓度。在一些实施方案中,所述盐是半富马酸盐。

[0136] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中

在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约14至约21小时的体内终末半衰期。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的半衰期是约14小时。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的半衰期是约15小时。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的半衰期是约16小时。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的半衰期是约17小时。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的半衰期是约18小时。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的半衰期是约19小时。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的半衰期是约20小时。在一些实施方案中,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或离子的半衰期是约21小时。在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。在一些实施方案中,半衰期(t1/2,z或t1/2)是化合物的终末消除半衰期,其计算为:

[0137] $t1/2,z=\ln(2)/\lambda_z$ (λ_z是终末期的速率常数)。

[0138] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的C_{max}的积累率,其中所述积累率计算为第28天的C_{max}/第1天的C_{max}的几何比,其中C_{max}是最大观察血浆浓度。例如,积累率C_{max}可以在约1.4与约1.5之间、约1.4与约1.6之间、约1.4与约1.7之间、约1.5与约1.7之间、约1.5与约1.8之间、约1.6与约1.7之间、或约1.7与约1.8之间。在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。

[0139] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的AUC的积累率。例如,积累率AUC可以在约1.4与约1.5之间、约1.4与约1.6之间、约1.4与约1.7之间、约1.5与约1.7之间、约1.5与约1.8之间、约1.6与约1.7之间、或约1.7与约1.8之间。在一些实施方案中,所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。AUC的积累率计算为第28天的AUC_{tau}/第1天的AUC_{0-24}的比率,

[0140] 其中：

[0141] -AUC是浓度-时间曲线下面积；

[0142] -AUC_{tau}是在稳态下在给药间隔(tau)期间浓度-时间曲线下面积；并且

[0143] -AUC_{0-24}是从时间0至给药后24小时的浓度-时间曲线下面积。

[0144] 在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐，其中在对照研究中，如果向研究对象施用所述单位剂型，则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的小于约35ug/mL的最大观察血浆浓度。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。

[0145] 在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐，其中在对照研究中，如果向研究对象施用所述单位剂型，则在单次施用120mg剂量之后，在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约10至约15ng/mL的最大观察血浆浓度。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。

[0146] 在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐，其中在对照研究中，如果向研究对象施用所述单位剂型，则在14次每日一次施用120mg剂量之后，在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约17至约21ng/mL的最大观察血浆浓度。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。

[0147] 在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐，其中在对照研究中，如果向研究对象施用所述单位剂型，则在初始施用之后约3至约7天的范围内在所述研究对象中发生4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态血浆浓度。在一些实施方案中，在约3天、约4天、约5天、约6天、或约7天的每日一次施用之后达到稳态。在一些实施方案中，所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。

[0148] 在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐，包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量，约20至约200mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0149] 在一些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐，包含

约23.5至约235mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0150] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0151] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含呈单位剂型的,4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐,包含23.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0152] 治疗用途

[0153] 在一些实施方案中,本公开提供了4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐的口服调释配制品,其能够治疗与兰尼定受体(RyR)相关联的病症、疾患和疾病。

[0154] 在一些实施方案中,本公开提供了作为RyR调节剂的化合物,例如Rycal化合物。Rycal化合物是小分子,其例如可以与渗漏的RyR亚基结合,恢复钙稳定蛋白结合,并修复通道渗漏。在一些实施方案中,Rycal与渗漏的RyR通道结合,恢复钙稳定蛋白结合,并在不阻塞RyR通道的情况下修复通道渗漏。在一些实施方案中,Rycal化合物能够修复RyR通道(例如,RyR1、RyR2和/或RyR3通道)中的渗漏。在一些实施方案中,本公开的组合物增强RyR和钙稳定蛋白(例如,RyR1和钙稳定蛋白1;RyR2和钙稳定蛋白2;以及RyR3和钙稳定蛋白1)的结合和/或抑制其解离。

[0155] 与RyR相关联的病症、疾患和疾病的非限制性实例包括可以通过调节RyR来治疗和/或预防的疾患和疾病,并且包括例如心脏病症或疾病、肌肉骨骼病症或疾病、癌症相关肌无力、恶性高热和糖尿病。本文的化合物还可以降低这种病症发生的可能性。

[0156] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗病症或降低所述病症发生的可能性的方法,其通过向有需要的对象施用治疗有效量的药物组合物来进行,所述药物组合物包含4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐和药学上可接受的赋形剂。

[0157] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗病症或降低所述病症发生的可能性的方法,其通过向有需要的对象施用调释药物组合物来进行,所述药物组合物包含治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物呈固体剂型。在一些实施方案中,所述药物组合物呈适用于口服施用的形式。

[0158] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于在治疗病症或降低所述病症发生的可能性的方法中使用的调释药物组合物,其包含治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐和药学上可接受的赋形剂。

[0159] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于在制造药物的方法中使用的调释组合

物,其包含治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐和药学上可接受的赋形剂。

[0160] 在一些实施方案中,所述病症、疾患或疾病与RyR1的异常功能相关联。在一些实施方案中,所述病症、疾患或疾病与RyR2的异常功能相关联。在一些实施方案中,所述病症、疾患或疾病与RyR3的异常功能相关联。

[0161] 在一些实施方案中,所述病症是心脏病症或疾病。在一些实施方案中,所述病症是肌肉骨骼病症或疾病。在一些实施方案中,所述病症是癌症相关肌无力。在一些实施方案中,所述病症是恶性高热。在一些实施方案中,所述病症是糖尿病。

[0162] 兰尼定受体:兴奋-收缩耦联(ECC)过程

[0163] 肌质网(SR)是细胞中的一种结构,其主要充当专门的细胞内钙(Ca^{2+})储存物。兰尼定受体(RyR)是SR中打开和关闭以调节Ca^{2+}从SR释放到细胞的细胞内细胞质中的通道。Ca^{2+}从SR释放到细胞质中增加了细胞质Ca^{2+}浓度。RyR的打开概率是指RyR在任何给定时刻都是打开的,并且因此能够将Ca^{2+}从SR释放到细胞质中的概率。

[0164] RyR是SR上主要的Ca^{2+}释放通道,负责横纹肌的兴奋-收缩耦联(ECC)。在三种已知的RyR亚型(RyR1、RyR2和RyR3)中,RyR1广泛表达,并且是哺乳动物骨骼肌中表达的主要亚型。RyR2也广泛表达,并且是心肌中存在的主要形式。RyR3在成人骨骼肌中的表达较低。RyR亚型表现出高度的结构和功能同源性。所述亚型形成一个较大的肌质膜复合物,其由四个单体组成,所述单体构成了与蛋白质,诸如激酶、磷酸酶、磷酸二酯酶和其他调节亚基相关联的Ca^{2+}释放通道。

[0165] Ca^{2+}从SR的释放通过若干种RyR结合蛋白来调节。钙调蛋白是Ca^{2+}信号传导的关键介质,对RyR打开概率具有积极和消极的影响。钙稳定蛋白1(FKBP12)和钙稳定蛋白2(FKBP12.6)分别使RyR1和RyR2的关闭状态稳定。钙稳定蛋白1主要与骨骼肌RyR1缔合,而心肌RyR2对钙稳定蛋白2具有最高的亲和力。

[0166] RYR1或RYR2中的突变可能分别导致钙稳定蛋白1或钙稳定蛋白2的结合减少。应激诱导的RyR的翻译后修饰,包括PKA磷酸化、氧化和亚硝基化,也可能导致钙稳定蛋白与RyR通道的结合减少。基因突变和/或应激诱导的通道翻译后修饰可能导致钙稳定蛋白从RyR中解离,并导致通道成为渗漏通道。钙稳定蛋白解离可能导致通道渗漏,这在静息条件下表现出打开概率在病理上增加。SR Ca^{2+}渗漏导致SR Ca^{2+}含量降低,可供释放的Ca^{2+}减少并且因此导致肌肉收缩减弱。细胞内钙渗漏具有不同的病理后果,这取决于所涉及的组织。

[0167] 兰尼定受体2和心脏疾病

[0168] 在一些实施方案中,RyR相关病症是涉及兰尼定受体2(RyR2)的心脏病症或疾病。RyR2通道通过调节Ca^{2+}从心肌ECC所需的心肌细胞的肌质网(SR)释放,在细胞内钙处理中发挥主要作用。RyR2通道是一种大分子复合物,其包含四个相同的RyR2亚基,每个亚基结合一个钙稳定蛋白2(FKBP12.6),以及其他相互作用的蛋白质,诸如磷酸酶和激酶。在心脏静息期(舒张期),钙稳定蛋白2的结合使处于关闭状态的通道稳定,从而防止SR的舒张钙渗漏,并在功能上耦联RyR2通道的基团,以允许在兴奋-收缩耦联期间同步打开。

[0169] 蛋白激酶A(PKA)对RyR2的磷酸化是战斗或逃跑反应的重要组成部分。磷酸化通过加强针对给定触发释放的Ca^{2+}的量来增加心脏EC耦联增益。这个过程强化肌肉收缩并提高运动能力。此信号传导通路提供了一种机制,通过所述机制,交感神经系统(SNS)相应于应

激的激活导致心输出量增加。PKA对RyR2的磷酸化增加了通道对钙依赖性激活的敏感性。敏感性的增加导致打开概率增加并且钙从SR释放到细胞内细胞质中增加。

[0170] 心力衰竭(HF)的特征在于持续的高肾上腺素能状态,其中血清儿茶酚胺水平慢性升高。这种慢性高肾上腺素能状态的一个后果是RyR2的持续PKA过度磷酸化,使得每个同源四聚体RyR2通道中的四个Ser2808中的3-4个被慢性磷酸化。RyR2的慢性PKA过度磷酸化与RyR2通道大分子复合物中通道稳定亚基钙稳定蛋白2的耗竭相关联。钙稳定蛋白2的耗竭导致RyR复合物的舒张SR Ca^{2+}渗漏,并导致收缩力受损。由于内向去极化电流的激活,这种舒张SR Ca^{2+}渗漏也与致命的心律失常相关联。事实上,用缺乏PKA磷酸化位点的RyR2(RyR-S2808A)进行工程化的小鼠在心肌梗死(MI)之后免于发生HF进展。另外,HF中RyR2的慢性PKA过度磷酸化与RyR2大分子复合物的重塑相关联。所述重塑包括从RyR2复合物中消耗磷酸酶PP1和PP2a(损害Ser2808的去磷酸化)和cAMP特异性4型磷酸二酯酶(PDE4D3)。从RyR2复合物中消耗PDE4D3导致局部cAMP水平持续升高。因此,舒张SR Ca^{2+}渗漏导致HF进展和心律失常。RyR通道的额外翻译后修饰(氧化和亚硝基化)进一步推动了渗漏。

[0171] RyR渗漏与各种心脏疾患、病症和疾病相关联。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是心力衰竭。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是心肌梗死(MI)。在一些实施方案中,所述心力衰竭是充血性心力衰竭。在一些实施方案中,所述心力衰竭是慢性心力衰竭。在一些实施方案中,所述心力衰竭是收缩性心力衰竭。在一些实施方案中,所述心力衰竭是舒张性心力衰竭。在一些实施方案中,所述心力衰竭是急性失代偿性心力衰竭。在一些实施方案中,所述心力衰竭是射血分数降低或保持的心力衰竭。在一些实施方案中,所述心力衰竭是急性心力衰竭,例如,为了在心肌梗死或心肌病后保持心脏功能。

[0172] 在一些实施方案中,心脏病症或疾病包括心脏缺血/再灌注(I/R)损伤。I/R损伤可能发生在冠状动脉成形术后或心肌梗死(MI)溶栓治疗后,或心脏搭桥手术或心脏移植期间/之后。

[0173] 在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病的特征在于心律不齐或心律失常。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于房性心律失常。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于室性心律失常。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于心房颤动。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于心室颤动。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于房性快速心律失常。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于室性快速心律失常。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于房性心动过速。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于室性心动过速。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于病态窦房结综合征。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于婴儿猝死综合征(SDIS)。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是或特征在于原因不明的猝死(SUD)。

[0174] 在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速(CPVT)。在一些实施方案中,所述心脏病症或疾病是CPVT 1型。CPVT是最致命的遗传性致心律失常性病症之一。CPVT在没有结构性心脏病的情况下发生,并且其特征在于与心脏性猝死(SCD)的高发病率相关联的肾上腺素介导的室性心律失常。患者通常在生命的第一个或第二个十年出现应激诱导的晕厥。CPVT与编码蛋白质的两个基因的突变相关联,所述蛋白

质与心肌细胞的肌质网(SR)相关联。最常观察到的形式是CPVT 1型,这是一种由RyR2突变引起的常染色体显性形式。这种类型编码细胞内SR钙释放通道。CPVT相关的RyR2突变导致RyR2通道渗漏,这是由于钙稳定蛋白2(FKBP12.6)亚基的结合减少,从而使通道的关闭状态稳定。RyR2(RyR2-R2474S小鼠)中R2474S突变(其发生在具有CPVT1的人类中)杂合的小鼠可以表现出运动诱导的室性心律失常和心脏性猝死。用增强钙稳定蛋白2与突变体RyR2-R2474S通道结合的Rycal进行治疗可以抑制通道渗漏并预防心律失常。

[0175] 兰尼定受体1和肌肉骨骼疾病

[0176] 在一些实施方案中,RyR相关病症是涉及兰尼定受体1(RyR1)的肌肉骨骼病症或疾病。RyR1大分子复合物由560-kDa RyR1亚基的四聚体组成,所述四聚体形成调节通道功能的蛋白质(包括PKA和磷酸二酯酶4D3(PDE4D3)、蛋白质磷酸酶1(PP1)和钙稳定蛋白1)的支架。A激酶锚定蛋白(mAKAP)将PKA和PDE4D3靶向至RyR1,而亲棘蛋白将PP1靶向至通道。PKA、PP1和PDE4D3的催化和调节亚基调节PKA介导的RyR1在Ser2843(小鼠中为Ser2844)处的磷酸化。PKA介导的RyR1在Ser2844处的磷酸化增加了通道对细胞质Ca^{2+}的敏感性,降低了钙稳定蛋白1对RyR1的结合亲和力,并使通道的关闭状态不稳定。

[0177] 骨骼肌中的钙稳定蛋白1浓度可以是大约200nM。RyR1的PKA磷酸化可以将钙稳定蛋白1对RyR1的结合亲和力从大约100-200nM降低至超过600nM。因此,在生理条件下,由RyR1在Ser2843处的PKA磷酸化引起的钙稳定蛋白1对RyR1的结合亲和力的降低足以明显减少RyR1复合物中存在的钙稳定蛋白1的量。RyR1在Ser2843处的慢性PKA过度磷酸化产生渗漏通道(即,在静息时易于打开的通道),这导致了与持续的高肾上腺素能状态(诸如心力衰竭个体中的那些状态)相关联的骨骼肌功能障碍。

[0178] 此外,通过除磷酸化以外的翻译后修饰,诸如通过半胱氨酸残基上游离巯基的亚硝基化(S-亚硝基化)和通道氧化调节RyR1,可以增加RyR1通道活性。RyR1的S-亚硝基化和氧化各自可以减少钙稳定蛋白1与RyR1的结合。

[0179] 在一些实施方案中,所述肌肉骨骼病症或疾病是先天性肌病或先天性肌营养不良(CMD)。先天性肌营养不良在出生时就存在。CMD基于基因突变进行分类:1)编码骨骼肌纤维的基底膜或细胞外基质的结构蛋白的基因;2)编码推定或已证实的糖基转移酶的基因,其进而影响肌养蛋白聚糖的糖基化,肌养蛋白聚糖是基底膜的外膜蛋白;以及3)其他。CMD的非限制性实例包括RYR1相关肌病(RYR1-RM)、层粘连蛋白-α2缺陷型CMD(MDC1A)、Ullrich CMG(UCMD 1、2和3)、Walker-Warburg综合征(WWS)、肌肉-眼-脑疾病(MEB)、Fukuyama CMD(FCMD)、CMD加继发性层粘连蛋白缺乏症1(MDC1B)、CMD加继发性层粘连蛋白缺乏症2(MDC1C)、伴智力迟钝和脑回肥厚的CMD(MDC1D)和伴有1型肌肉营养不良症的僵硬脊柱炎(RSMD1)。

[0180] 在一些实施方案中,肌肉骨骼疾病是RYR1相关的先天性肌病(RYR1-RM)。RYR1-RM包括一组罕见的神经肌肉疾病。受影响的个体通常表现为运动里程碑延迟、肌无力、行走障碍并且在严重情况下,还表现为脊柱侧凸、眼肌麻痹和呼吸窘迫,所有这些都是由于骨骼肌无力引起的。编码骨骼肌中的主要钙(Ca^{2+})释放通道的RYR1的致病性变体对RYR1通道产生不同的影响。变体通常破坏肌质网(SR)与肌肉细胞胞质溶胶之间的正常Ca^{2+}流动,并且经常导致过量的Ca^{2+}渗漏到胞质溶胶中。持续的Ca^{2+}渗漏降低了ECC所必需的SR Ca^{2+}。另外,慢性SR Ca^{2+}渗漏导致线粒体钙超负荷,这损害线粒体功能,表现为氧化超负荷和ATP产生减少。

SR Ca^{2+}渗漏还可以激活钙激活蛋白酶钙蛋白酶,这可能导致细胞损伤。氧化应激进而可以通过通道氧化和亚硝基化进一步导致RyR1 Ca^{2+}渗漏。

[0181] 在一些实施方案中,所述肌肉骨骼病症或疾病是肌营养不良。肌营养不良的非限制性实例包括杜氏肌营养不良(DMD)、贝克尔肌营养不良(BMD)、肢带型肌营养不良(LGMD)、面肩肱营养不良、强直性肌营养不良、先天性肌营养不良(CMD)、远端肌营养不良症、Emery-Dreifuss肌营养不良和眼咽肌营养不良。

[0182] 杜氏肌营养不良(DMD)是主要的致死性儿童遗传性疾病之一。与DMD相关联的肌营养不良蛋白的突变导致肌营养不良蛋白质的完全丧失,从而破坏滑膜下细胞骨架与细胞外基质之间的联系。这种联系对于保护和稳定肌肉免受收缩引起的损伤至关重要。肌营养不良蛋白突变引起的肌膜不稳定性具有级联效应。一个主要作用是增加胞质Ca^{2+}浓度,这导致Ca^{2+}依赖性蛋白酶(钙蛋白酶)的激活。另一个作用是炎症和iNOS活性升高,这可能导致蛋白质、脂质和DNA的氧化/亚硝基化。DMD肌肉病理学是进行性的,并且远远超过了肌膜的不稳定性。因此,病理学与肌膜的不稳定性一致,增加了进一步损伤的易感性。RyR1的过度氧化或亚硝基化可能破坏钙稳定蛋白1与RyR1复合物的相互作用,从而导致RyR1渗漏和肌无力。用Rycal进行治疗改善肌肉功能指数。

[0183] 在一些实施方案中,所述肌肉骨骼病症或疾病是与癌症相关联的肌无力。在一些实施方案中,所述肌肉骨骼病症或疾病是癌症恶病质,即癌症相关的肌肉损失和/或无力。在一些实施方案中,所述癌症相关的肌无力是由于癌症中的骨转移。肌无力和肌肉萎缩(恶病质)是癌症患者常见的副肿瘤性病症。这些病症会导致显著的疲劳,并明显降低患者的生活质量。在某些癌症中,例如伴有骨转移的前列腺癌和乳腺癌,RyR1被氧化并变得渗漏。通过施用Rycal化合物修复渗漏可以改善肌肉力量和功能。可以用本文的化合物治疗的与恶病质或肌无力相关联的癌症的非限制性实例包括乳腺癌、前列腺癌、骨癌、胰腺癌、肺癌、结肠癌和胃肠道癌。这些病症会导致显著的疲劳,并明显降低患者的生活质量。本公开提供了一种用于治疗、预防癌症患者的肌无力和降低癌症患者患上肌无力的可能性的方法,例如基于修饰(例如,RyR1的氧化状态)的存在,所述状态诱导RyR1变得渗漏。通过施用Rycal化合物来预防渗漏或降低渗漏发生的可能性可以改善肌肉力量和/或功能。

[0184] 在一些实施方案中,肌肉骨骼病症或疾病是与年龄相关的肌肉质量和力量损失(肌少症)。肌少症导致残疾和死亡率增加。与来自年轻(3-6个月)成年小鼠的RyR1相比,来自老年小鼠的RyR1可以被氧化、半胱氨酸-亚硝基化并耗竭钙稳定蛋白1。用Rycal治疗老年小鼠可以使钙稳定蛋白1与RyR1的结合稳定,减少细胞内钙渗漏,减少活性氧(ROS),并增强破伤风Ca^{2+}释放、肌肉特异性力量和运动能力。

[0185] 在一些实施方案中,本公开的组合物可用于通过降低经由渗漏的RyR2发生细胞内钙渗漏的可能性来治疗II型糖尿病。这种渗漏导致线粒体钙超负荷,并减少ATP的产生,从而减少K_{ATP}通道的激活。通道激活的减少阻断了质膜的去极化。这种阻断减少了质膜电压门控钙通道的激活,所述钙通道是胰岛素分泌所需钙的主要来源。

[0186] 实施例1:胃耐受性片剂(配制品A)

[0187] 包含20、40或200mg 4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐(化合物I)(基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)

甲基]苯甲酸的质量)的胃耐受性片剂在表1中提供。

[0188] 表1:胃耐受性片剂

[0189]

组分		量/单位（mg/片剂）		
		20 mg	40 mg	200 mg
颗粒内	化合物 I	23.52	47.04	235.20
	基本成分中对应于	**20**	**40**	**200**
	微晶纤维素	8.48	16.96	84.82
	聚维酮（PVP K17）	5.20	10.40	52.00
	交联聚维酮	1.00	2.00	10.00
	聚山梨醇酯 80	0.12	0.24	1.18
	纯化水	q.s.	q.s.	q.s.
颗粒外	交联聚维酮	1.20	2.40	12.00
	硬脂酸镁	0.40	0.80	4.00
	胶体无水二氧化硅	0.08	0.16	0.80
片剂核心的重量（mg）		40	80	400

[0190]

底包衣	白色 Sepifilm LP 770，含有：	目标 3%*	目标 3%*	目标 3%*
	羟丙甲纤维素	0.78	1.56	7.80
	微晶纤维素	0.12	0.24	1.20
	硬脂酸	0.12	0.24	1.20
	二氧化钛 E171	0.18	0.36	1.80
	纯化水	q.s.***	q.s.	q.s.
肠溶包衣	AQOAT 悬浮液，含有：	目标 21%**	目标 17%**	目标 10%**
	醋酸羟丙甲纤维琥珀酸酯（HPMCAS-LF）	5.49	8.89	26.14
	柠檬酸三乙酯	1.10	1.78	5.23
	十二烷基硫酸钠	0.16	0.27	0.78
	滑石	1.65	2.67	7.84
	纯化水	q.s.	q.s.	q.s.
片剂的总重量（mg）		49.6	大约 96	大约 452

[0191] *施加至核心片剂的包衣的目标质量。包衣作为在纯化水中的11.2%悬浮液施加，

含有:羟丙甲纤维素65.0%、微晶纤维素10.0%、硬脂酸10.0%和二氧化钛E171 15.0%。

[0192] **施加至核心片剂的包衣的目标质量。包衣作为在纯化水中的7%AQOAT悬浮液施加,所述悬浮液含有:醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-LF)7.0%、柠檬酸三乙酯1.40%、十二烷基硫酸钠0.21%和滑石2.10%。

[0193] ***q.s.是适量(“多达足量”)。

[0194] 制备方法:将化合物I与微晶纤维素、聚维酮和交联聚维酮混合。使用标准湿法制粒工艺将混合物制粒。将聚山梨醇酯添加到纯化水中以充当制粒流体。将湿颗粒在烘箱系统中干燥并过筛。将干燥的颗粒与外相:交联聚维酮、硬脂酸镁和胶体无水二氧化硅混合,并且将润滑的颗粒过筛并压缩成片剂。

[0195] 随后,将核心片剂用预混物(白色Sepifilm LP 770)进行包衣(底包衣)。在干燥之后,将肠溶包衣作为AQOAT悬浮液施加以获得胃耐受性片剂。

[0196] 实施例2:胃耐受性片剂(配制品B1)

[0197] 包含20mg 4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐(化合物I)(基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量)的胃耐受性片剂在表2中提供。

[0198] 表2:胃耐受性片剂

[0199]

组分		量（mg）	比率（%）
核心	化合物 I	23.52	47.04
	基本成分中对应于	20	
	微晶纤维素	7.65	15.3
	交联羧甲基纤维素钠	2.20	4.4
	麦芽糖糊精	5.75	11.5
	硬脂酸镁	0.40	0.8
	胶体无水二氧化硅	0.08	0.16
	硬脂富马酸钠	0.40	0.8
片剂核心的重量（mg）		40.0	
底包衣	无色 Sepifilm LP 010，	目标 3%**	
	羟丙甲纤维素	0.96	1.92
	微晶纤维素	0.12	0.24
	硬脂酸	0.12	0.24
	纯化水	q.s.***	
肠溶包衣	AQOAT 悬浮液，	目标	

[0200]

	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS-MF）	22%***	
	柠檬酸三乙酯	5.49	10.98
	十二烷基硫酸钠	1.54	3.08
	滑石	0.16	0.32
	纯化水	1.65	3.33
		q.s.	
总计		50.0	100

[0201] *施加至核心片剂的包衣的目标质量。包衣作为在纯化水中的11.2%悬浮液施加，所述悬浮液含有:羟丙甲纤维素80.0%、微晶纤维素10.0%、硬脂酸10.0%。

[0202] **施加至核心片剂的包衣的目标质量。包衣作为在纯化水中的7%AQOAT悬浮液施加，所述悬浮液含有:醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-MF)7.0%、柠檬酸三乙酯1.96%、十二烷基硫酸钠0.21%和滑石2.10%。

[0203] ***q.s.是适量(“多达足量”)。

[0204] 制备方法:将化合物I与微晶纤维素、麦芽糖糊精和交联羧甲基纤维素混合。通过标准湿法制粒工艺将混合物制粒。将纯化水添加作为制粒液体。将湿颗粒在烘箱系统中干燥并过筛。将干燥的颗粒与外相:交联羧甲基纤维素、硬脂酸镁、硬脂富马酸钠和胶体无水二氧化硅混合,并且将润滑的颗粒过筛并压缩成片剂。

[0205] 随后,将核心片剂用预混物(无色Sepifilm LP 010)进行包衣(底包衣)。在干燥之后,将肠溶包衣作为AQOAT悬浮液施加以获得胃耐受性片剂。

[0206] 实施例3:胃耐受性片剂(配制品B2)

[0207] 包含20mg 4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐(化合物I)(基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量)的胃耐受性片剂在表3中提供。

[0208] 表3:胃耐受性片剂

[0209]

组分		量（mg）	比率（%）
核心	**化合物 I**	23.52	38.18
	基本成分中对应于	20	
	甘露醇	6.78	11.01
	微晶纤维素	10.00	16.23
	交联羧甲基纤维素钠	1.50	2.44
	硬脂酸镁	0.50	0.81
	麦芽糖糊精	7.10	11.53
	胶体无水二氧化硅	0.10	0.16
	硬脂富马酸钠	0.50	0.81
片剂核心的重量		81.17	50
底包衣	无色 Sepifilm LP 010：	-	3*
	羟丙甲纤维素	1.20	1.94
	微晶纤维素	0.15	0.24
	硬脂酸	0.15	0.24
	纯化水	q.s.***	q.s.
肠溶包衣	*AQOAT* 悬浮液：		20.2**
	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯	6.27	10.18
	柠檬酸三乙酯	1.75	2.85
	十二烷基硫酸钠	0.18	0.31
	滑石	1.88	3.06
	纯化水	q.s.	q.s.
总计		61.6	100.0

[0210] *施加至核心片剂的包衣的目标质量。包衣作为在纯化水中的11.2%悬浮液施加，所述悬浮液含有:羟丙甲纤维素80.0%、微晶纤维素10.0%和硬脂酸10.0%。

[0211] **施加至核心片剂的包衣的目标质量。包衣作为在纯化水中的7%AQOAT悬浮液施加,所述悬浮液含有:醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-MF)7.0%、柠檬酸三乙酯1.96%、十二烷基硫酸钠0.21%和滑石2.10%。

[0212] ***q.s.是适量(“多达足量”)。

[0213] 制备方法:将化合物I与甘露醇、微晶纤维素和麦芽糖糊精混合。通过标准湿法制粒工艺将混合物制粒。将获得的湿颗粒干燥并过筛。然后,将干颗粒与交联羧甲基纤维素、硬脂酸镁、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠混合。将润滑的颗粒过筛并压缩成片剂。

[0214] 随后,将核心片剂用底包衣(无色Sepifilm LP 010)进行包衣。在干燥之后,施加肠溶包衣(AQOAT悬浮液AS-MF)以获得肠溶片剂。

[0215] 实施例4:安慰剂

[0216] 安慰剂肠溶片剂配制品在表4中提供。

[0217] 表4:安慰剂

[0218]

成分	量 (g)
片剂核心	
单水乳糖	30
微晶纤维素	19.5
硬脂酸镁	0.5
对于具有所示质量的未包衣片剂	50
底包衣	
Sepifilm LP 010, 含有*:	
羟丙甲纤维素 6 cps	3.9
羟丙甲纤维素 15 cps	1.7
微晶纤维素	0.7
硬脂酸	0.7

[0219]

肠溶包衣	
AQOAT 悬浮液，含有**： 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS-LF）	2.7
柠檬酸三乙酯	0.8
十二烷基硫酸钠	0.1
滑石	0.8
中间媒介物	
纯化水	q.s
对于具有所示质量的肠溶片剂成品	61.6

[0220] *:包衣作为在纯化水中的11.2％sepifilm悬浮液施加,所述悬浮液含有:羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)6cps 56.0％、羟丙基甲基纤维素15cps 24.0％、微晶纤维素10.0％、硬脂酸10.0％

[0221] **:包衣作为在纯化水中的7％ AQOAT悬浮液施加,所述悬浮液含有:醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(HPMCAS-LF)7.0％、柠檬酸三乙酯2.0％、十二烷基硫酸钠0.21％和滑石2.10％。

[0222] 制备方法:将单水乳糖和微晶纤维素混合。然后添加硬脂酸镁。随后,将核心片剂用底包衣(无色Sepifilm LP 010)进行包衣。在干燥之后,施加肠溶包衣(AQOAT悬浮液AS-MF)以获得肠溶片剂。

[0223] 实施例5:溶出度研究

[0224] 使用溶出度研究来比较实施例2和实施例3的片剂。由于胃耐受性口服片剂被设计为在胃中保持完整,然后沿着胃肠道释放活性物质,因此评估了在酸性条件(pH 1.2)下2小时,接着在接近中性的介质(例如,pH 6.8)中的溶出度。此外,为了评估代表进食状态的溶解条件(例如,当对象在用餐期间或用餐之后不久施用配制品时),在较高的pH(例如,在3-5范围内)下评价溶出度。因此,在pH 4.5下进行溶解2h,接着在接近中性的介质(例如,pH 6.8)中进行溶解。

[0225] 进行此测试是为了确定对于每个测试的单独片剂,在特定时间段内,在溶解介质中从肠溶片剂中释放的原料药的分数。

[0226] 溶解条件在表5中提供。

[0227] 表5-溶解条件

[0228]

参数	条件
设备	桨法溶解设备，如在欧洲药典（*2.9.3.*）中所述
溶解介质的温度	37.0°C ± 0.5°C
浆旋转速度	75 rpm ± 3 rpm
溶解介质	**酸性阶段：** 750 mL 的 0.1 N HCl，脱气（介质 1） **缓冲液 pH 6.8 阶段**（磷酸盐缓冲液）： 在 37°C 下添加 250 mL 浓缩液，用 2 M HCl 或 2 M NaOH 在 5 分钟内调节至 pH 6.8 ± 0.05（介质 2）
溶解体积	对于酸性阶段，750 ml ± 7.5 ml（介质 1） 对于缓冲液阶段，1000 mL ± 10 mL（介质 2）
采样模式	自动（或等同方式）
采样体积	1 mL 用于 HPLC 分析和 10 mL 用于 UV 分析
采样时间	**酸性阶段：** 0 和 120 min **缓冲液 pH 6.8 阶段：** 125、130、135、150、165、180 和 195 分钟（对应于 5、10、15、30、45、60 和 75 分钟） 对于信息结果，5、10、15、30、60 和 75 min。 作为 pH = 6.8 缓冲液阶段的 T0 分析酸性阶段的 120 min 样品。

[0229]

	所有规定的测试时间应在 ± 2%的公差范围内进行观察
过滤	玻璃微纤维过滤器 2.7 µm（Whatman -GF/D - 2.7 µm - Ø 25 mm 或等同方式）

[0230] 分析条件

[0231] 通过紫外分光光度法在以下条件下测定从单元中释放的原料药:.石英池光路长度:10mm

[0232] .吸收波长:250nm

[0233] .参考波长:350nm

[0234] 通过以下确定崩解时间:将片剂在作为液体介质的0.1N盐酸中温育两小时(pH=1.2);或在pH 4.5的缓冲液中温育2小时,然后用pH 6.8的磷酸盐缓冲液代替酸,持续60分钟。

[0235] 使用桨法溶解设备在体外评价原料药释放曲线(75±3rpm,37.0℃±0.5℃)。将样品以规则的间隔取出,然后在250nm和350nm处通过紫外分光光度法进行分析。所获得的体外溶出度-时间曲线在图1中报告。

[0236] 根据这些体外数据,用实施例2的配制品(20mg/配制品B1)和实施例3的配制品(20mg/配制品B2)获得了类似的溶出度曲线。

[0237] 实施例2的配制品在pH 6.8下和实施例3的配制品在pH 5.5下的体外溶出度时间曲线在图2中示出。

[0238] 根据这些体外数据,在给药时间时等于或低于5.5的pH值保持胃耐受性形式的完整性。片剂在pH 6.8下快速崩解。

[0239] 实施例6:在健康志愿者中的临床试验

[0240] 进行了1期随机、双盲、安慰剂对照临床试验,以评估健康男性志愿者在单次、上升和重复口服剂量之后化合物I的安全性和药代动力学(PK)。

[0241] 研究目标

[0242] 第I部分(单次递增剂量-SAD)

[0243] 主要目标是评估在健康男性志愿者中与安慰剂相比化合物I的上升单次口服剂量的安全性。次要目标是测量化合物I的血浆药代动力学(PK)参数。

[0244] 第II部分(多次递增剂量-MAD)

[0245] 主要目标是评估在健康男性志愿者中与安慰剂相比化合物I在14天期间上升重复口服剂量的安全性。次要目标是测量化合物I的血浆药代动力学(PK)参数并评估在股四头肌中化合物I的浓度。

[0246] 材料和方法

[0247] 1.研究药物

[0248] 施用呈根据实施例1的胃耐受性片剂形式的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐(化合物I)。所述配制品含有20mg、40mg或200mg的化合物I(基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量)。使用根据实施例4的安慰剂片剂作为比较物。

[0249] 2.研究设计

[0250] 所述研究分为两个部分(I和II)。每个部分均为随机、双盲、安慰剂对照的。

[0251] 在第I部分中,来自A、B、C、D和E组的参与者分别接受40mg、80mg、160mg、240mg或400mg化合物I的单剂量或相应的安慰剂。四十个对象完成第I部分:30个对象接受活性物(6个/队列)和10个对象接受安慰剂。

[0252] 在第II部分中,来自I、J、K和L组的参与者在14天时间段期间每天一次分别接受20mg、60mg、120mg或240mg化合物I的重复剂量或相应的安慰剂。四十一个对象完成第II部分:对于队列I、J、K和L组,分别为7/7/8/7,和十二个对象接受安慰剂。

[0253] 3.药代动力学测量

[0254] 3a.血液采样:

[0255] 在第I部分中,如下从每个参与者收集血液样品:给药前,然后在给药之后0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48、60、72和96小时。

[0256] 在第II部分中,如下从每个参与者收集血液样品:第1天:12个样品,从早晨给药前至16h(给药前、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12和16h),第2-13天:12个样品在给药(即,早晨给药)前;第14天:16个样品,从早晨给药前至96h(D14给药前、0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12和16h以及D15-18:理论早晨给药之前1个样品。

[0257] 根据血浆浓度时间曲线计算以下药代动力学参数:

[0258] AUC_{last}(AUClast):从时间零(药物施用的时间)至t_{last}的浓度-时间曲线下面积

[0259] AUC:从时间零(药物施用的时间)至无限时间的浓度-时间曲线下面积

[0260] AUC_{24}(AUC24):从时间零至第1天24h的浓度-时间曲线下面积。

[0261] AUC_{τ}(AUCtau):在第14天稳态下给药间隔内的浓度-时间曲线下面积。

[0262] C_{max}(Cmax):最大观察浓度

[0263] C_{maxds}(Cmaxds):C_{max}/剂量

[0264] t_{max}(tmax):对应于C_{max}的时间

[0265] t_{lag}(tlag):延滞时间:在与第一个可测量浓度对应的时间之前的时间

[0266] C_{last}(Clast):最后可定量的观察浓度

[0267] $R_{ac(AUC\tau)}$(RacAUC):AUC(AUC_{τ}/AUC_{24})的积累率

[0268] R_{acCmax}(RacCmax):C_{max}(第14天的C_{max}/第1天的C_{max})的积累率

[0269] t_{last}(tlast):对应于C_{last}的时间

[0270] λ_z(k):终末期的一级速率常数

[0271] $t_{1/2,z}$(t1/2):化合物的终末消除半衰期,计算为:

[0272] $t1/2,z=\ln(2)/\lambda_z$(λ_z是终末期的速率常数)。

[0273] 使用组合线性和对数梯形法则计算血浆浓度-时间曲线下面积。在血浆浓度-时间曲线的恒定部分和上升部分中,插值是线性的。在下降部分中,插值是对数的。

[0274] 对于第I部分,为了评估对化合物I的PK的剂量效果,针对每个剂量计算平均AUC_{last}和C_{max}并按剂量进行绘图。

[0275] 对于第II部分,对相应的AUC_{τ}(第14天)、AUC_{24}(第1天)和C_{max}使用相同的方法。

[0276] 3b.肌肉活检

[0277] 对于第II研究部分(对于所有组),通过在第13天,早晨给药之后至少3小时,对股四头肌进行肌肉活检来确定肌肉中化合物I的浓度。

[0278] 3c.统计学方法:

[0279] 对于每个组和处理,计算化合物I的浓度和药代动力学参数的描述性统计(N、算术平均值、标准偏差、最小值、中值、最大值、变异系数、几何平均值和几何CV,视情况而定)。

[0280] 3d.分析方法:

[0281] 通过LC-MS/MS方法分析血浆和肌肉样品。

[0282] 结果

[0283] 1.药代动力学

[0284] 1a.第I部分:单次递增剂量

[0285] 第I部分(单剂量)的平均浓度时间曲线在图3中示出。浓度以ng/mL示出。

[0286] 表6总结了单剂量之后的药代动力学参数(算术和几何平均值、标准偏差(SD)、变异系数(CV%)和几何CV%、中值和范围)。

[0287] 表6:第I部分:第1天的AUC_{last}、AUC、C_{max}和t_{max}

[0288]

第 I 部分	处 理 A（n=6）/40 mg	处理 B（n=6）/80 mg	处理 C（n=6）/160 mg	处理 D（n=6）/240 mg	处理 E（n=6）/400 mg
参数/单位	几何平均值（几何%CV）	几何平均值（几何%CV）	几何平均值（几何%CV）	几何平均值（几何%CV）	几何平均值（几何%CV）
AUC_{last} ng*h/mL	68658 (16.3)	152782 (6.8)	303849 (19.7)	450902 (20.9)	656199 (12.0)
AUC ng*h/mL	71710 (17.8)	162902 (7.3)	312443 (20.5)	463877 (23.0)	708394 (14.0)
C_{max} ng/mL	3940(3.4)	6883 (32.4)	15490 (13.1)	24461 (8.5)	35101 (5.8)
$t_{1/2,z}$ h	20.9 (12.3)	22.7 (15.4)	17.5 (14.6)	17.7 (16.8)	18.7 (12.6)
t_{max}# h	3.00 (2.0-5.0)	3.00 (1.5-12.0)	3.00 (2.0-5.0)	4.50 (2.0-5.0)	3.50 (3.0-5.0)

[0289]

[0290] #:中值和范围

[0291] 1b.第II部分:多次递增剂量

[0292] 第II部分(重复剂量)第1天的平均浓度时间曲线在图4中示出。浓度以ng/mL示出。

[0293] 第II部分(重复剂量)第14天的平均浓度时间曲线在图5中示出。浓度以ng/mL示出。

[0294] 表7总结了重复剂量之后的药代动力学参数(算术和几何平均值、SD、CV%和几何CV%、中值和范围)。

[0295] 表7:第II部分:第1天和第14天的AUC_{0-24}、AUC_{τ}、C_{max}和t_{max}

[0296]

第 II 部分，第 1 天和第 14 天		处理 I（n=7）/20 mg	处理 J（n=7）/60 mg	处理 K（ n=8 ）/120 mg	处理 L（ n=7 ）/240 mg
参数	单位	几何平均值（几何%CV）	几何平均值（几何%CV）	几何平均值（几何%CV）	几何平均值（几何%CV）
第 1 天					
AUC_{0-24}	ng*h/mL	24342（19.3）*	69212（16.5）	138083（10.5）	270249（13.0）
C_{max}	ng/mL	2201（20.4）（n=8）	6091（14.4）	11478（11.1）	23863（7.9）
t_{max}#	h	2.52（2.0-6.0）（n=8）	3.00（1.5-4.0）	3.00（2.0-6.0）	3.00（3.0-4.0）
第 14 天					
AUC_{τ}	ng*h/mL	40124（21.3	115218（19.7）	220525（22.3）	464565（14.0）
C_{max}	ng/mL	3107（13.6）	8835（12.7）	16341（17.6）	34852（14.7）
$t_{1/2,z}$	h	19.3（22.2）	19.7（15.4）	19.3（19.8）	19.8（11.3）
Rac（AUCτ）	-	1.65（15.4）	1.66（12.5）	1.60（12.8）	1.72（10.5）
Rac（Cmax）	-	1.39（17.3）	1.66（12.5）	1.42（8.8）	1.46（13.6）
t_{max}#	h	3.00（1.5-6.0）	1.45（15.1）	3.50（1.5-6.0）	3.00（2.0-4.0）

[0297]

[0298] #:中值和范围

[0299] *:n＝7,一个对象退出

[0300] 2.肌肉活检

[0301] 进行肌肉活检以评估在股四头肌中化合物I的浓度。在第13天,在给药后至少3小时进行活检。

[0302] 表8示出了通过中值和范围总结的在肌肉中化合物I的浓度。

[0303] 表8:在股四头肌中化合物I的浓度(未结合的和总计)

[0304]

第 II 部分		处理 I (n=7) /20 mg	处理 J (n=7) /60 mg	处理 K (n=8) /120 mg	处理 L (n=7) /240 mg
参数	单位	中值 (范围)	中值 (范围)	中值 (范围)	中值 (范围)
未结合的化合物 I 浓度	ng/g	22.0 (17.5 – 41.5)	80.3 (49.7 – 124)	104 (63.2 - 196)	242 (196 - 452)
总计化合物 I 浓度	ng/g	171 (141 - 341)	489 (273 - 693)	913 (614 - 1207)	1480 (890 - 1745)

[0305] 表9总结了第13天给药后3小时未结合的相应总计浓度除以第14天给药后3小时的血浆浓度的比率。

[0306] 表9:股四头肌中的化合物I浓度(未结合的和总计)除以血浆浓度的比率

[0307]

第 II 部分		处理 I (n=7) /20 mg	处理 J (n=7) /60 mg	处理 K (n=8) /120 mg	处理 L (n=7) /240 mg
参数	单位	几何平均值 (几何 %CV)	几何平均值 (几何 %CV)	几何平均值 (几何 %CV)	几何平均值 (几何 %CV)
Kp	(ng/g) / (ng/mL)	0.0808 (65.3)	0.0640 (22.6)	0.0636 (49.9)	0.0440 (30.0)
Kpu	(ng/g) / (ng/mL)	0.0106 (59.2)	0.0100 (31.3)	0.0081 (60.7)	0.0081 (32.5)

[0308] 3.讨论:

[0309] 第I部分:在健康年轻男性中单次口服施用20、40、80、160、240和400mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐之后,在与所施用的片剂的胃耐受性(GR)特性一致的延滞时间之后观察到快速吸收。没有观察到剂量非线性的证据。处理组中个体间变异性低。几何平均$t_{1/2,z}$的范围为160mg队列的17.5h至80mg队列的

22.7h,而几何%CV的范围为12.3%至16.8%。图形检查显示了关于AUC_{last}和C_{max}的剂量比例性。

[0310] 第II部分:在14天的每日一次重复口服施用20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐之后,达到C_{max},中值T_{max}在3与3.5小时之间。每日处理3-7天之后达到稳态(例如,在20、60和120mg队列的第4天和240mg队列中的第5天)。第1天和第14天AUC的几何%CV的范围为10.5%(120mg队列,第1天)至22.3%(120mg队列,第14天)。处理组中个体间变异性低。第14天的几何平均$t_{1/2,z}$的范围为20和120mg队列的19.3h至240mg队列的19.8h。%CV的范围为11.3%至22.2%。图形检查显示了关于相应的AUC_{τ}、AUC_{0-24}和C_{max}的剂量比例性。基于AUC范围为1.60至1.72和C_{max}范围为1.39至1.46的几何平均积累率在剂量组之间似乎类似。

[0311] 股四头肌中中值未结合的和总的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐浓度似乎具有剂量比例性。肌肉中的浓度除以血浆浓度的几何平均比率的范围为:Kp为0.0440至0.0808(ng/g)/(ng/mL),并且Kpu为0.0081至0.0106(ng/g)/(ng/mL)。Kp的几何%CV范围为22.6%至65.3%,并且Kpu的几何%CV范围为31.3%至60.7%。

[0312] 4.安全性

[0313] 没有报告严重不良事件。所述化合物在所测试的剂量和给药方案下是良好耐受的。

[0314] 5.总结和结论

[0315] 在单次口服施用20至400mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐之后,在与片剂的胃耐受性特性一致的t_{lag}(小于2小时)之后,达到C_{max},中值T_{max}值在3与4.5小时之间。

[0316] 在14天的重复口服施用20、60、120和240mg/d的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐之后,达到C_{max},中值T_{max}在3与4小时之间。基于单剂量和重复剂量研究的结果,平均表观终末半衰期为约20小时。没有观察到时间和剂量非线性的证据。总体而言,C_{max}和AUC24的个体间变异性在20、60、120和240mg/d下较低。在每日处理5至7天之后达到稳态。在14天重复施用20、60、120和240mg/d的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐之后,C_{max}和AUC_{24}的积累率为约1.4-1.8,与化合物I的半衰期和给药方案一致。K_p和K_{pu}结果在剂量范围(20-240mg)内分别与[0.04-0.08]和[0.008-0.01]值一致。

[0317] 4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐在所测试的剂量和给药方案下是良好耐受的。

[0318] 实施例7:在RYR1相关肌病患者中的临床试验

[0319] 对患有RYR1相关肌病(RYR1-RM)的个体进行1b期研究。

[0320] 研究目标

[0321] 主要目标是确定化合物I在患有RYR1-RM的个体中的安全性和耐受性。

[0322] 次要目标是:(1)确定在患有RYR1-RM的个体中28天施用化合物I的药代动力学;

(2)探索化合物I是否增加患有RYR1-RM的个体的骨骼肌中的RyR1-钙稳定蛋白1结合;以及(3)探索用化合物I治疗是否改善患有RYR1-RM的个体的肌肉功能、运动活性和疲劳。

[0323] 材料和方法

[0324] 1.研究药物

[0325] 以每日剂量施用呈根据实施例3的胃耐受性片剂形式的化合物I。所述配制品包含20mg的化合物I(基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量)。每天向前三名参与者给药120mg化合物I(6x 20mg片剂),持续大约28天。每天向第二组给药200mg化合物I(10 x 20mg片剂),持续大约28天。

[0326] 2.研究设计

[0327] 2a.药代动力学测量

[0328] 在基线(第0天,24 h PK)、研究中点(第14±2天,谷PK)和最后一次研究访问(第28天,24 h PK)时收集用于PK评估的血液。对血浆样品进行药代动力学分析。PK参数如下列出:

[0329] 第1天

[0330] AUC_{0-24}从时间0至给药后24小时的浓度-时间曲线下面积,如通过线性梯形法计算。

[0331] AUC_{0-t}从时间0至最后观察到的非零浓度的浓度-时间曲线下面积,如通过线性梯形法计算。

[0332] AUC_{0-inf}从时间0外推到无限时间的浓度-时间曲线下面积。AUC0-inf计算为AUC0-t加上最后可测量血浆浓度与消除速率常数之比的总和。

[0333] $AUC\%_{extrap}$ AUC0-外推到无限时间的百分比,表示为(1-AUC0-t/AUC0-inf)*100。

[0334] C_{max}最大观察浓度。

[0335] T_{max}达到Cmax的时间。如果最大值出现在多于一个时间点,则将Tmax定义为具有此值的第一个时间点。

[0336] Kel根据血浆浓度与时间曲线的半对数图计算的表观一级终末消除速率常数。使用终末对数线性期中的最大点数(例如,三个或更多个非零血浆浓度),通过线性最小二乘回归分析计算所述参数。

[0337] t1/2:表观一级终末消除半衰期将计算为0.693/Kel。

[0338] T_{lag} 延滞时间-药物施用与吸收开始之间的时间延迟;其中吸收开始可以定义为:

[0339] 第一次观察到/测量到非零血浆浓度之前的时间点。

[0340] 第28天

[0341] AUC_{tau}在稳态下在给药间隔(tau)期间浓度-时间曲线下面积。

[0342] C_{max}最大观察浓度。

[0343] T_{max}达到Cmax的时间。如果最大值出现在多于一个时间点,则将Tmax定义为具有此值的第一个时间点。

[0344] C_{min}最小观察浓度。

[0345] T_{min}达到C_{min}的时间。

[0346] RA_{AUC} AUC的积累率,计算为第28天的AUC_{tau}/第1天的AUC_{0-24}的比率。

[0347] RAC_{max} Cmax的积累率,计算为第28天的Cmax/第1天的C_{max}的比率。

[0348] 2b.肌肉活检

[0349] 通过穿刺活检在干预之前和之后从参与者获得骨骼肌组织。通过免疫共沉淀,接着进行蛋白质检测来对此组织评估RyR1-钙稳定蛋白1结合。在每个患者中,将给药前钙稳定蛋白1与RyR1结合的百分比与给药后获得的百分比进行比较(任意单位;AU)。使用毒胡萝卜素测定获得的钙渗透性(Fluo-4信号)的自基线起的变化(AU)也可从肌膜制剂中确定。

[0350] 2c.RyR1-钙稳定蛋白结合测定

[0351] 参与者在研究期间接受两次穿刺肌肉活检,以确定化合物I在RYR1-RM群体中的药效动力学(PD)。在研究访问1(第-1天/第1天)期间给药前进行活检1。在给药后(第27/28天)进行活检2。对胫骨前肌或另一个合适的肌肉(即,脂肪浸润最小)进行肌肉活检。处理前和处理后肌肉组织的比较评估了是否有足够的研究药物以任何剂量水平到达肌肉以接合RyR1靶标。

[0352] 对参与者的骨骼肌组织进行RyR1-钙稳定蛋白1缔合分析。所述测定包括评价与给药后获得的百分比相比给药前钙稳定蛋白1结合的百分比的变化。RyR1-钙稳定蛋白1结合的百分比表示为正常对照肌肉的百分比,如通过RyR1-钙稳定蛋白1的免疫共沉淀以及RyR1和钙稳定蛋白1的定量确定。

[0353] 2d.钙渗漏测定

[0354] 来自RyR1的Ca^{2+}渗漏百分比(%)使用毒胡萝卜素钙渗漏测定来测量,这是一种板读取器测定,使用Ca^{2+}指示剂产生的荧光来使在体外通过毒胡萝卜素对SERCA进行药理学抑制以抑制再摄取泵之后,来自含有RyR1的分离微粒体囊泡的Ca^{2+}渗漏可视化并定量。结果以相对Fluo-4信号(AU)的自基线起的变化示出。

[0355] 剩余的肌肉组织用于细胞培养物中肌管的单通道测量或衍生。

[0356] 2e.功能性测量

[0357] 测量以下终点:握力(kg),捏力(kg),定量肌肉力量评估(kg),完成以下各项所需的时间(秒):步行10米,仰卧站立,上4级楼梯和下4级楼梯,领域1、2、3的MFM-32评分和总评分(最大评分的%),PROMIS-疲劳子量表评分(t评分)。

[0358] 握力和捏力:参与者坐着,肘部弯曲至90度,前臂和手腕处于中立位置。然后,要求参与者挤压测力仪并捏紧仪表。尽最大努力将此过程重复三次,用于最终分析。

[0359] 定量肌肉力量评估:参与者接受标准坐姿和仰卧位的肌肉力量评估。要求参与者对基于弹性带的力传感器施加力。

[0360] 分级功能测试:参与者在干预之前和之后完成分级功能测试。参与者完成10米计时步行测试,仰卧站立,上4级楼梯和下4级楼梯。记录的时间按对象列出,并对每次测试进行描述性总结,以比较治疗前和治疗后的结果。

[0361] MFM-32:MFM-32量表是一种经过验证的运动功能测量,并且可以测量神经肌肉疾病(NMD)中肌无力的影响。评估是基于整个身体的姿势和动作。在干预之前和之后进行所述测试。要求参与者滚动、坐着、从俯卧和仰卧姿势抬起头、从躺着姿势站起来、支撑手臂、跪下、爬行、站立和跨步。此测试与定时测试相结合(例如,从地板到站立、上/下4步)。记录第1天与第28天的运动功能,并使用MFM32对以下内容进行评分,定量列出每个对象的运动功能(最大评分的%):总评分、领域1(站立和转移)、领域2(轴向和近端运动功能)和领域3(远端运动功能)。对所得评分进行描述性总结,以比较治疗前和治疗后的结果。

[0362] 疲劳问卷:进行经过验证的PROMIS-疲劳子量表。要求参与者在干预之前和之后输入疲劳相关的生活质量问题的答案。

[0363] 2f.安全性和耐受性

[0364] 通过在大约28天的治疗期间通过患者访谈、患者日记回顾、体格检查、超声心动图、心电图(ECG)、生命体征和实验室安全性测试监测不良事件(AE)来确定化合物I的安全性和耐受性。

[0365] 结果

[0366] 1.药代动力学

[0367] 1a.药代动力学-120mg每日剂量

[0368] 在第1天单次口服施用120mg的化合物I(基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量)后三个对象的药代动力学参数在表10中示出。

[0369] 表10:单次口服施用

[0370]

参数	AUC0-24	AUC0-t	AUC0-inf	AUC%extrap	Cmax	Tmax	Kel	t1/2	Tlag
	(h*ug/mL)	(h*ug/mL)	(h*ug/mL)	(%)	(ug/mL)	(h)	(1/h)	(h)	(h)
算术平均值	171.6	171.6	258.9	33.36	13.27	3.000	0.04929	14.142	0.167
SD	20.335	20.335	41.024	3.609	2.706	0.0	0.00	1.2	0.2

[0371]

					2	000	46064	830	887
CV%	11.8	11.8	15.8	10.8	20.4	0.0	9.3	9.1	173.2
SEM	11.74	11.74	23.685	2.0836	1.5624	0.0000	0.000265955	0.74088	0.16667
最小值	150	150	212	29.4	11.1	3.00	0.04054	12.75	0.00
中值	174.6	174.6	274.4	34.33	12.4	3.000	0.04813	14.401	0.0000
最大值	190	190	290	36.4	16.3	3.00	0.0544	15.28	0.50
几何平均值	170.8	170.8	256.6	33.23	13.09	3.000	0.04915	14.103	
几何CV%	12.1	12.1	16.7	11.1	20	0.0	9.2	9.2	

[0372] 如表10所示,几何平均C_{max}为大约13.1μg/mL,个体值在11.1至16.3μg/mL之间变化。所有参与者的T_{max}为3小时。几何平均AUC_{0-t}和AUC_{0-inf}为171和257h*μg/mL,个体值分别在150至190和212至290h*μg/mL之间变化。化合物I的平均半衰期为14.14小时,个体值为14.40、12.75和15.28小时。

[0373] 第1天120mg化合物I的单剂量之后化合物I的个体血浆浓度在图6中呈现。

[0374] 120mg化合物I的多次口服每日剂量持续28天后的药代动力学参数在表11中示出。

[0375] 表11:28天多次口服施用

[0376]

参数	AUC0-tau (h*ug/mL)	Cmax,ss (ug/mL)	Tmax,ss (h)	Cmin (ug/mL)	Tmin (h)	RA_AUC	RA_Cmax	C谷_D13 (ug/mL)
n	3	3	3	3	3	3	3	3
算术平均值	271.6	19.33	4.667	6.860	16.333	1.587	1.485	8.050
SD	25.106	2.2368	1.1547	0.98975	13.2791	0.07650	0.25360	1.3450
CV%	9.2	11.6	24.7	14.4	81.3	4.8	17.1	16.7
SEM	14.495	1.2914	0.6667	0.57143	7.6667	0.04410	0.14640	0.77655
最小值	243	16.9	4.00	5.80	1.00	1.50	1.21	6.71
中值	285.4	19.8	4.000	7.020	24.000	1.618	1.523	8.040
最大值	287	21.3	6.00	7.76	24.00	1.64	1.72	9.40
几何平均值	270.8	19.24	4.579	6.811	8.320	1.585	1.470	7.974
几何CV%	9.5	11.9	23.7	14.9	529.0	4.9	17.7	17.0

[0377] 几何平均$C_{max,ss}$为大约19.2μg/mL,个体值在16.9至21.3μg/mL之间变化。两个参与者的给药后$T_{max,ss}$为4小时,并且第三个对象的给药后$T_{max,ss}$为6小时。几何平均AUC_{0-tau}为大约271h*μg/mL,个体值分别在243至287h*μg/mL之间变化。C_{min}在5.80至7.76μg/mL之间变化,并且对于1个对象在给药后1小时时出现,对于2个对象在给药后24小时时出现。第13天的几何平均$C_{谷}$为7.97μg/mL,个体$C_{谷}$值在6.71至9.40μg/mL之间变化。AUC和C_{max}的几何平均(几何CV%)积累率分别为1.59(4.9)和1.47(17.7)。

[0378] 第28天120mg化合物I的多次每日剂量之后化合物I的个体血浆浓度在图7中呈现。

[0379] 1b.药代动力学-200mg每日剂量

[0380] 单次口服施用200mg的化合物I(基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬

-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量)后三个对象的平均血浆浓度在表12中示出。个体血浆浓度在图8中示出。所有参与者的T_{max}为5-6小时。

[0381] 表12:单次口服施用

[0382]

时间（小时）	浓度（ng/mL）
0	0
0.5	0
1	0
2	176.33
3	1109.9
4	14280.0
5	17633.33
6	15866.67
8	13400.0
12	10013.33
24	5516.61

[0383] 200mg化合物I(基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量)的多次口服每日剂量持续28天后三个对象的平均血浆浓度在表13中示出。个体血浆浓度在图9中示出。所有参与者的T_{max}为5-6小时。

[0384] 表13:28天多次口服施用

[0385]

时间（小时）	浓度（ng/mL）
0	7450
0.5	8186.67
1	7896.67
2	8826.67
3	13520
4	15146.67
5	17773.33
6	19966.67
8	18300
12	15366.67
24	8553.33

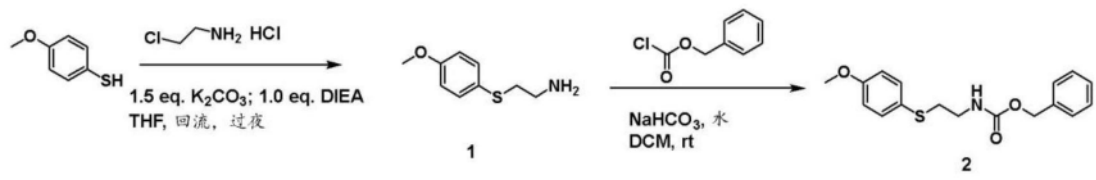
[0386] RyR1-钙稳定蛋白1结合、钙渗漏和功能性测量各自得以确定。

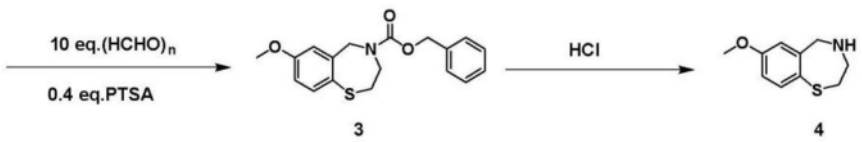
[0387] 实施例8:4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的制备

[0388] 如下所述制备4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸。

[0389] 阶段1:7-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]硫氮杂䓬(“胺”)

[0390]





[0391] 方案1

[0392] 2-(4-甲氧基苯基硫基)乙胺(1)

[0393] 将4-甲氧基苯硫酚(50g,0.357mol)、2-氯乙胺单盐酸盐(39.8g,0.343mol.)、K_2CO_3(78.8g,0.57mol)和二异丙基乙胺(32mL,0.178mol)在四氢呋喃(THF)中混合。将混合物在减压下脱气5min.,并在氩气下回流加热过夜。去除溶剂并将水添加到烧瓶中。将混合物用二氯甲烷萃取。收集有机层,去除二氯甲烷并添加浓HCl,接着添加水。将溶液用1:1乙酸乙

酯(EtOAc)/己烷萃取。将水层用2M NaOH调节至pH 10,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机溶液经无水硫酸钠干燥。去除溶剂,得到目标化合物。

[0394] 2-(4-甲氧基苯硫基)乙基氨基甲酸苄酯(2)

[0395] 在0℃下向含有化合物I(8.0g,43.7mmol)、碳酸氢钠(12.1g,144mmol)、水和二氯甲烷的烧瓶中逐滴添加氯甲酸苄酯(8.2g,48.1mmol,在100mL二氯甲烷中稀释)。在添加之后,将混合物在室温(r.t.)下搅拌5小时。收集有机层,并且将水溶液用100mL二氯甲烷萃取。将合并的有机溶液经硫酸钠干燥。去除溶剂,并且将所得的固体用THF/己烷(1:10)研磨。将固体收集并干燥,留下目标产物。

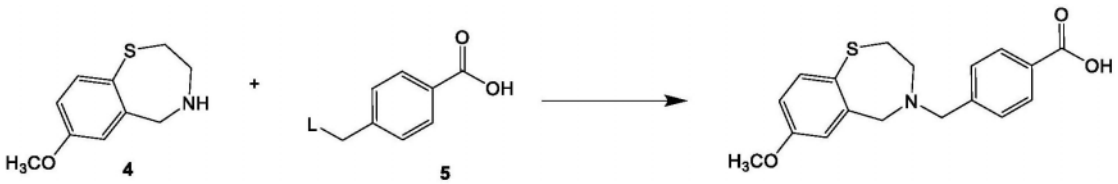
[0396] 7-甲氧基-2,3-二氢苯并[f][1,4]硫氮杂䓬-4(5H)-甲酸苄酯(3)

[0397] 将化合物2(7.3g,23mmol)、多聚甲醛(6.9g,0.23mol)和对甲苯磺酸(1.45g,7.6mmol)在甲苯中的混合物在70℃下搅拌过夜。在冷却至r.t.之后,将固体过滤。将溶液用饱和碳酸钠萃取,并且将有机层经无水硫酸钠干燥,在去除溶剂之后得到作为液体的目标产物。

[0398] 7-甲氧基-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]硫氮杂䓬氢溴酸盐(胺)

[0399] 将化合物3(10g,30mmol)与浓HCl、水和二噁烷混合。将混合物在100℃下搅拌过夜。在冷却至r.t.之后,在减压下去除大部分溶剂和HCl。将水添加到溶液中并过滤固体。将水溶液用EtOAc/己烷(1:1)萃取,并通过添加15g NaOH碱化。将混合物用二氯甲烷萃取。将合并的溶液经无水硫酸钠干燥。去除溶剂,得到液体,其在r.t.下静置之后固化,得到目标化合物。

[0400] 阶段2:-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸

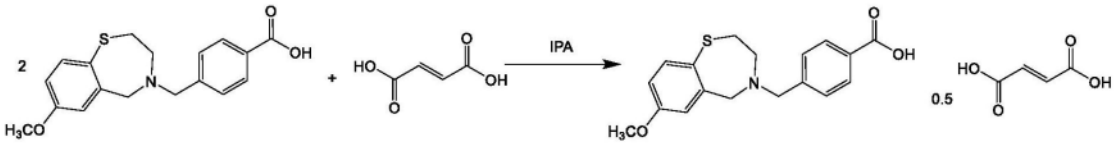


[0401] 方案2

[0402] 在方案2中,L是离去基团,其例如是卤素或磺酸酯(OSO_2R',其中R'是烷基或芳基,例如OM(甲磺酸酯)、OT(甲苯磺酸酯))。将胺(4)(1mmol)溶解在二氯甲烷中。向溶液中添加烷基化试剂(5)(1mmol),接着添加N,N-二异丙基乙胺(2mmol)。将混合物在r.t.下搅拌过夜。将溶液直接加载到硅胶柱上,并用己烷/EtOAc(2:1,v/v)洗脱,得到所需产物。

[0403] 4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐-形式1的制备

[0404] 如实施例1中所述制备4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸。为了形成半富马酸盐,将4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸在异丙醇的存在下用富马酸成盐,如方案3中描绘。在冷却之后,将获得的产物过滤并用异丙醇洗涤,得到标题产物。

[0405] 

[0406] 方案3

[0407] 形式1可以任选地研磨成表12中所述的粒径分布。

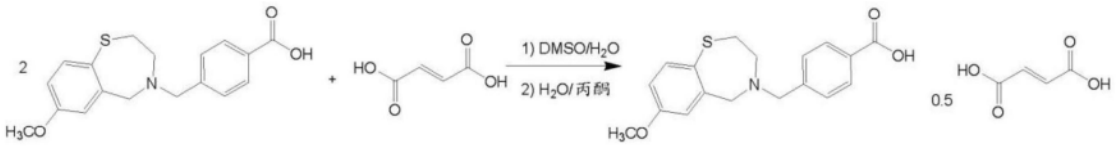
[0408] 表12

[0409]

.粒径	
D(v,0.1)	3.4μm≤D(v,0.1)≤4.4μm
-D(v,0.5)	6.9μm≤D(v,0.5)≤9.75μm
-D(v,0.9)	13.4μm≤D(v,0.9)≤19.5μm

[0410] 4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐-形式2的制备

[0411] 如实施例1中所述制备4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸。为了形成半富马酸盐,将4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸在二甲基亚砜和水的混合物的存在下用富马酸成盐,如方案4中描绘。在冷却之后,将获得的产物过滤并用水和丙酮洗涤,得到所需产物。

[0412] 

[0413] 方案4

[0414] 形式2可以任选地研磨成表13中所述的粒径分布。

[0415] 表13

[0416]

.粒径	
-D(v,0.5)	10μm≤D(v,0.5)≤30μm
-D(v,0.9)	≤90μm

[0417] 通过引用并入

[0418] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被明确且单独地指示通过引用并入。

[0419] 实施方案

[0420] 实施方案1.一种药物组合物,包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐的延长释放。

[0421] 实施方案2.如实施方案1所述的药物组合物,包含所述药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。

[0422] 实施方案3.如实施方案1或2所述的药物组合物,其中所述延长释放是调释。

[0423] 实施方案4.如实施方案1或2所述的药物组合物,其中所述延长释放是延续释放。

[0424] 实施方案5.如实施方案1或2所述的药物组合物,其中所述延长释放是延迟释放。

[0425] 实施方案6.如实施方案1-5中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型适用于口服施用。

[0426] 实施方案7.如实施方案1-6中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是固体剂型。

[0427] 实施方案8.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约12小时。

[0428] 实施方案9.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约24小时。

[0429] 实施方案10.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0430] 实施方案11.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约4小时时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0431] 实施方案12.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约3至约4小时时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0432] 实施方案13.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约14至约21小时的体内半衰期。

[0433] 实施方案14.如实施方案13所述的药物组合物,其中4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的所述半衰期是约14小时。

[0434] 实施方案15.如实施方案13所述的药物组合物,其中4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的所述半衰期是约20小时。

[0435] 实施方案16.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的C_{max}的积累率,其中所述积累率计算为第28天的C_{max}/第1天的C_{max}的比率,其中C_{max}是最大观察血浆浓度。

[0436] 实施方案17.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的AUC的积累率,其中所述AUC的积累率计算为第28天的AUC_{tau}/第1天的AUC_{0-24}的比率,

[0437] 其中

[0438] -AUC是浓度-时间曲线下面积;

[0439] -AUC_{tau}是在稳态下在给药间隔(tau)期间浓度-时间曲线下面积;并且

[0440] -AUC_{0-24}是从时间0至给药后24小时的浓度-时间曲线下面积。

[0441] 实施方案18.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的小于约35ug/mL的最大观察血浆浓度。

[0442] 实施方案19.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在单次施用120mg剂量之后,在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约10至约15ng/mL的最大观察血浆浓度。

[0443] 实施方案20.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在14次每日一次施用120mg剂量之后,在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约17至约21ng/mL的最大观察血浆浓度。

[0444] 实施方案21.如实施方案1-7中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在初始施用之后约3至约7天的范围内在所述研究对象中发生4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态血浆浓度。

[0445] 实施方案22.如实施方案1-21中任一项所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,约20至约200mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0446] 实施方案23.如实施方案1-21中任一项所述的药物组合物,包含约23.5至约235mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0447] 实施方案24.如实施方案1-23中任一项所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧

基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0448] 实施方案25.如实施方案1-23中任一项所述的药物组合物,包含23.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0449] 实施方案26.如实施方案1-23中任一项所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,50mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0450] 实施方案27.如实施方案1-23中任一项所述的药物组合物,包含58.75mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0451] 实施方案28.如实施方案1-23中任一项所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,100mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0452] 实施方案29.如实施方案1-23中任一项所述的药物组合物,包含117.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0453] 实施方案30.如实施方案1-29中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是片剂。

[0454] 实施方案31.如实施方案1-29中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是片剂,其中所述片剂通过湿法制粒工艺制备。

[0455] 实施方案32.如实施方案1-29中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是片剂,其中所述片剂通过干法制粒工艺制备。

[0456] 实施方案33.如实施方案1-32中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂。

[0457] 实施方案34.如实施方案33所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在处于或低于5.5的pH下基本上不崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有处于或低于5.5的pH的介质中的溶出度来确定的。

[0458] 实施方案35.如实施方案34所述的药物组合物,其中所述具有处于或低于5.5的pH的介质是具有1.2的pH的0.1N HCl溶液。

[0459] 实施方案36.如实施方案33所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在至少约6.8的pH下基本上崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有6.8的pH的介质中的溶出度来确定的。

[0460] 实施方案37.如实施方案36所述的药物组合物,其中所述具有6.8的pH的介质是磷酸盐缓冲液。

[0461] 实施方案38.如实施方案33所述的药物组合物,其中胃耐受性片剂在胃液中基本上不崩解。

[0462] 实施方案39.如实施方案33所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在肠液中基本上崩解。

[0463] 实施方案40.如实施方案1-39中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂,其中所述胃耐受性片剂包含核心和基本上覆盖所述核心的包衣层。

[0464] 实施方案41.如实施方案40所述的药物组合物,其中所述包衣层包含肠溶聚合物。

[0465] 实施方案42.如实施方案41所述的药物组合物,其中所述肠溶聚合物是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

[0466] 实施方案43.如实施方案40所述的药物组合物,其中所述包衣层是按质量计所述片剂的约20%。

[0467] 实施方案44.如实施方案40所述的药物组合物,还包含在所述核心与所述包衣层之间的底包衣层。

[0468] 实施方案45.如实施方案44所述的药物组合物,其中所述底包衣层包含聚合物。

[0469] 实施方案46.如实施方案45所述的药物组合物,其中所述聚合物是羟丙甲纤维素。

[0470] 实施方案47.如实施方案44-46中任一项所述的药物组合物,其中所述底包衣层是按质量计所述片剂的约3%。

[0471] 实施方案48.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是粘合剂。

[0472] 实施方案49.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是稀释剂。

[0473] 实施方案50.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是崩解剂。

[0474] 实施方案51.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是助流剂。

[0475] 实施方案52.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是润滑剂。

[0476] 实施方案53.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是表面活性剂。

[0477] 实施方案54.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是甘露醇。

[0478] 实施方案55.如实施方案54所述的药物组合物,其中所述甘露醇按质量计以所述组合物的约5%至约15%存在。

[0479] 实施方案56.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是微晶纤维素。

[0480] 实施方案57.如实施方案56所述的药物组合物,其中所述微晶纤维素按质量计以所述组合物的约10%至约20%存在。

[0481] 实施方案58.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0482] 实施方案59.如实施方案58所述的药物组合物,其中所述交联羧甲基纤维素钠按质量计以所述组合物的约1%至约5%存在。

[0483] 实施方案60.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是硬脂酸镁。

[0484] 实施方案61.如实施方案60所述的药物组合物,其中所述硬脂酸镁按质量计以所述组合物的约0.5%至约2%存在。

[0485] 实施方案62.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是麦芽糖糊精。

[0486] 实施方案63.如实施方案62所述的药物组合物,其中所述麦芽糖糊精按质量计以所述组合物的约5%至约15%存在。

[0487] 实施方案64.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是胶体无水二氧化硅。

[0488] 实施方案65.如实施方案64所述的药物组合物,其中所述胶体无水二氧化硅按质量计以所述组合物的约0.1%至约0.5%存在。

[0489] 实施方案66.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是硬脂富马酸钠。

[0490] 实施方案67.如实施方案66所述的药物组合物,其中所述硬脂富马酸钠按质量计以所述组合物的约0.5%至约1%存在。

[0491] 实施方案68.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是羟丙甲纤维素。

[0492] 实施方案69.如实施方案68所述的药物组合物,其中所述羟丙甲纤维素按质量计以所述组合物的约1%至约5%存在。

[0493] 实施方案70.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是硬脂酸。

[0494] 实施方案71.如实施方案70所述的药物组合物,其中所述硬脂酸按质量计以所述组合物的约0.1%至约0.5%存在。

[0495] 实施方案72.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

[0496] 实施方案73.如实施方案72所述的药物组合物,其中所述醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯按质量计以所述组合物的约5%至约15%存在。

[0497] 实施方案74.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是柠檬酸三乙酯。

[0498] 实施方案75.如实施方案74所述的药物组合物,其中所述柠檬酸三乙酯按质量计以所述组合物的约1%至约5%存在。

[0499] 实施方案76.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是十二烷基硫酸钠。

[0500] 实施方案77.如实施方案76所述的药物组合物,其中所述十二烷基硫酸钠按质量计以所述组合物的约0.1%至约0.5%存在。

[0501] 实施方案78.如实施方案1-47中任一项所述的药物组合物,其中所述药学上可接受的赋形剂是滑石。

[0502] 实施方案79.如实施方案78所述的药物组合物,其中所述滑石按质量计以所述组合物的约1%至约5%存在。

[0503] 实施方案80.一种治疗病症的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的药物

组合物,所述药物组合物包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐的延长释放。

[0504] 实施方案81.如实施方案80所述的方法,其中所述病症是心脏病症。

[0505] 实施方案82.如实施方案81所述的方法,其中所述心脏病症的特征在于心律不齐。

[0506] 实施方案83.如实施方案81或82所述的方法,其中所述心脏病症是儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速。

[0507] 实施方案84.如实施方案81所述的方法,其中所述心脏病症是心力衰竭。

[0508] 实施方案85.如实施方案84所述的方法,其中所述心力衰竭是充血性心力衰竭。

[0509] 实施方案86.如实施方案84所述的方法,其中所述心力衰竭是慢性心力衰竭。

[0510] 实施方案87.如实施方案84所述的方法,其中所述心力衰竭是射血分数降低的心力衰竭。

[0511] 实施方案88.如实施方案84所述的方法,其中所述心力衰竭是射血分数保留的心力衰竭。

[0512] 实施方案89.如实施方案84-86中任一项所述的方法,其中所述对象是具有植入型心律转复除颤器的心力衰竭患者,其中所述植入型心律转复除颤器植入在所述患者中。

[0513] 实施方案90.如实施方案84所述的方法,其中所述心力衰竭是急性心力衰竭。

[0514] 实施方案91.如实施方案84所述的方法,其中所述对象是在心肌梗死后需要保持心脏功能的心力衰竭患者。

[0515] 实施方案92.如实施方案81所述的方法,其中所述心脏病症是心肌梗死。

[0516] 实施方案93.如实施方案81所述的方法,其中所述心脏病症包括心脏缺血/再灌注损伤。

[0517] 实施方案94.如实施方案80所述的方法,其中所述病症是肌肉骨骼病症。

[0518] 实施方案95.如实施方案94所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症是先天性肌病。

[0519] 实施方案96.如实施方案95所述的方法,其中所述先天性肌病是RYR1相关肌病。

[0520] 实施方案97.如实施方案94所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症是肌营养不良。

[0521] 实施方案98.如实施方案97所述的方法,其中所述肌营养不良是杜氏肌营养不良。

[0522] 实施方案99.如实施方案94所述的方法,其中所述肌肉骨骼病症是肌少症。

[0523] 实施方案100.如实施方案80所述的方法,其中所述病症是癌症相关的肌无力。

[0524] 实施方案101.如实施方案100所述的方法,其中所述癌症相关的肌无力是癌症恶病质。

[0525] 实施方案102.如实施方案101所述的方法,其中所述癌症恶病质是由于伴有骨转移的癌症。

[0526] 实施方案103.如实施方案80所述的方法,其中所述病症是糖尿病。

[0527] 实施方案104.如实施方案80所述的方法,其中所述病症是恶性高热。

[0528] 实施方案105.如实施方案80-104中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量是约100至约200mg/天。

[0529] 实施方案106.如实施方案80-105中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量是约120mg/天。

[0530] 实施方案107.如实施方案80-105中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量是约200mg/天。

[0531] 实施方案108.如实施方案80-107中任一项所述的方法,其中所述施用是口服施用。

[0532] 实施方案109.如实施方案80-108中任一项所述的方法,其中所述盐是半富马酸盐。

[0533] 实施方案110.如实施方案80-109中任一项所述的方法,其中所述延长释放是调释。

[0534] 实施方案111.如实施方案80-110中任一项所述的方法,其中所述延长释放是延续释放。

[0535] 实施方案112.如实施方案80-111中任一项所述的方法,其中所述延长释放是延迟释放。

[0536] 实施方案113.如实施方案80-112中任一项所述的方法,其中所述单位剂型是固体剂型。

[0537] 实施方案114.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约12小时。

[0538] 实施方案115.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约24小时。

[0539] 实施方案116.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0540] 实施方案117.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约4小时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0541] 实施方案118.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约3至约4小时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0542] 实施方案119.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫

氮杂萘-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约14至约21小时的体内半衰期。

[0543] 实施方案120.如实施方案119所述的方法,其中4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂萘-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的所述半衰期是约14小时。

[0544] 实施方案121.如实施方案119所述的方法,其中4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂萘-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的所述半衰期是约20小时。

[0545] 实施方案122.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂萘-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的C_{max}的积累率,其中所述积累率计算为第28天的C_{max}/第1天的C_{max}的比率,其中C_{max}是最大观察血浆浓度。

[0546] 实施方案123.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂萘-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的AUC的积累率,其中所述AUC的积累率计算为第28天的AUC_{tau}/第1天的AUC_{0-24}的比率,

[0547] 其中

[0548] -AUC是浓度-时间曲线下面积;

[0549] -AUC_{tau}是在稳态下在给药间隔(tau)期间浓度-时间曲线下面积;并且

[0550] -AUC_{0-24}是从时间0至给药后24小时的浓度-时间曲线下面积。

[0551] 实施方案124.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂萘-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的小于约35ug/mL的最大观察血浆浓度。

[0552] 实施方案125.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在单次施用120mg剂量之后,在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂萘-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约10至约15ng/mL的最大观察血浆浓度。

[0553] 实施方案126.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在14次每日一次施用120mg剂量之后,在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂萘-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约17至约21ng/mL的最大观察血浆浓度。

[0554] 实施方案127.如实施方案80-113中任一项所述的方法,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在初始施用之后约3至约7天的范围内在所述研究对象中

发生4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态血浆浓度。

[0555] 实施方案128.如实施方案80-127中任一项所述的方法,其中所述单位剂型包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,约20至约200mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0556] 实施方案129.如实施方案80-127中任一项所述的方法,其中所述单位剂型包含约23.5至约235mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0557] 实施方案130.如实施方案80-127中任一项所述的方法,其中所述单位剂型包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0558] 实施方案131.如实施方案80-127中任一项所述的方法,其中所述单位剂型包含23.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0559] 实施方案132.如实施方案80-127中任一项所述的方法,其中所述单位剂型包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,50mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0560] 实施方案133.如实施方案80-127中任一项所述的方法,其中所述单位剂型包含58.75mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0561] 实施方案134.如实施方案80-127中任一项所述的方法,其中所述单位剂型包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,100mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0562] 实施方案135.如实施方案80-127中任一项所述的方法,其中所述单位剂型包含117.5mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0563] 实施方案136.如实施方案80-135中任一项所述的方法,其中所述单位剂型是片剂。

[0564] 实施方案137.如实施方案80-135中任一项所述的方法,其中所述单位剂型是片剂,其中所述片剂通过湿法制粒工艺制备。

[0565] 实施方案138.如实施方案80-135中任一项所述的方法,其中所述单位剂型是片剂,其中所述片剂通过干法制粒工艺制备。

[0566] 实施方案139.如实施方案80-138中任一项所述的方法,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂。

[0567] 实施方案140.如实施方案139所述的方法,其中所述胃耐受性片剂在处于或低于5.5的pH下基本上不崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有处于或低于5.5的

pH的介质中的溶出度来确定的。

[0568] 实施方案141.如实施方案140所述的方法,其中所述具有处于或低于5.5的pH的介质是具有1.2的pH的0.1N HCl溶液。

[0569] 实施方案142.如实施方案139所述的方法,其中所述胃耐受性片剂在约6.8的pH下基本上崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有6.8的pH的介质中的溶出度来确定的。

[0570] 实施方案143.如实施方案142所述的方法,其中所述具有6.8的pH的介质是磷酸盐缓冲液。

[0571] 实施方案144.如实施方案139所述的方法,其中胃耐受性片剂在胃液中基本上不崩解。

[0572] 实施方案145.如实施方案139所述的方法,其中所述胃耐受性片剂在肠液中基本上崩解。

[0573] 实施方案146.如实施方案80-145中任一项所述的方法,其中所述对象处于进食状态。

[0574] 实施方案147.如实施方案80-145中任一项所述的方法,其中所述对象处于禁食状态。

[0575] 实施方案148.如实施方案80-147中任一项所述的方法,还包括向所述对象施用治疗有效量的胃酸减少剂。

[0576] 实施方案149.如实施方案148所述的方法,其中所述胃酸减少剂与所述药物组合物同时施用。

[0577] 实施方案150.如实施方案148所述的方法,其中所述胃酸减少剂与所述药物组合物顺序地施用,在其之前或之后。

[0578] 实施方案151.如实施方案148-150中任一项所述的方法,其中所述胃酸减少剂是质子泵抑制剂。

[0579] 实施方案152.如实施方案148-151中任一项所述的方法,其中所述胃酸减少剂是抗酸药。

[0580] 实施方案153.如实施方案148-151中任一项所述的方法,其中所述胃酸减少剂是组胺H_2受体拮抗剂。

[0581] 实施方案154.如实施方案80-147中任一项所述的方法,其中所述药物组合物在胃酸减少剂不存在的情况下施用。

[0582] 实施方案155.如实施方案80-154中任一项所述的方法,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂,其中所述胃耐受性片剂包含核心和基本上覆盖所述核心的包衣层。

[0583] 实施方案156.如实施方案155所述的方法,其中所述包衣层包含肠溶聚合物。

[0584] 实施方案157.如实施方案156所述的方法,其中所述肠溶聚合物是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

[0585] 实施方案158.如实施方案155所述的方法,其中所述包衣层是按质量计所述片剂的约20%。

[0586] 实施方案159.如实施方案155所述的方法,其中所述胃耐受性片剂还包含在所述核心与所述包衣层之间的底包衣层。

[0587] 实施方案160.如实施方案159所述的方法,其中所述底包衣层包含聚合物。

[0588] 实施方案161.如实施方案160所述的方法,其中所述聚合物是羟丙甲纤维素。

[0589] 实施方案162.如实施方案159中任一项所述的方法,其中所述底包衣层是按质量计所述片剂的约3%。

[0590] 实施方案163.如实施方案80-162中任一项所述的方法,其中治疗增加所述对象的骨骼肌中的RyR1-钙稳定蛋白1结合。

[0591] 实施方案164.如实施方案80-163中任一项所述的方法,其中治疗减少钙从所述对象的RyR1通道中渗漏。

[0592] 实施方案165.一种药物组合物,包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时之间的时间时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0593] 实施方案166.如实施方案165所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约3至约4小时之间的时间时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0594] 实施方案167.如实施方案165或实施方案166所述的药物组合物,包含所述药学上可接受的盐,其中所述药学上可接受的盐是半富马酸盐。

[0595] 实施方案168.如实施方案165-167中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是调释剂型。

[0596] 实施方案169.如实施方案165-168中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是延迟释放剂型。

[0597] 实施方案170.如实施方案165-169中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型适用于口服施用。

[0598] 实施方案171.如实施方案165-170中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是固体剂型。

[0599] 实施方案172.如实施方案165-171中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约12小时。

[0600] 实施方案173.如实施方案165-171中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则治疗有效量的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐在所述对象中存在一时间段,其中所述时间段在施用之后发生,其中所述时间段是至少约24小时。

[0601] 实施方案174.如实施方案165-171中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中获得4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,

4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的约14至约21小时的体内半衰期。

[0602] 实施方案175.如实施方案165-171中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的C_{max}的积累率,其中所述积累率计算为第28天的C_{max}/第1天的C_{max}的比率,其中C_{max}是最大观察血浆浓度。

[0603] 实施方案176.如实施方案165-171中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的在约1.4与约1.8之间的AUC的积累率,其中所述AUC的积累率计算为第28天的AUC_{tau}/第1天的AUC_{0-24}的比率,

[0604] 其中

[0605] -AUC是浓度-时间曲线下面积;

[0606] -AUC_{tau}是在稳态下在给药间隔(tau)期间浓度-时间曲线下面积;并且

[0607] -AUC_{0-24}是从时间0至给药后24小时的浓度-时间曲线下面积。

[0608] 实施方案177.如实施方案165-171中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的小于约35ug/mL的最大观察血浆浓度。

[0609] 实施方案178.如实施方案165-171中任一项所述的药物组合物,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在初始施用之后约3至约7天的范围内在所述研究对象中发生4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的稳态血浆浓度。

[0610] 实施方案179.如实施方案165-178中任一项所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0611] 实施方案180.如实施方案165-178中任一项所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,50mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0612] 实施方案181.如实施方案165-178中任一项所述的药物组合物,包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量,100mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐。

[0613] 实施方案182.如实施方案165-181中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂。

[0614] 实施方案183.如实施方案182所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在处于

或低于5.5的pH下基本上不崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有处于或低于5.5的pH的介质中的溶出度来确定的。

[0615] 实施方案184.如实施方案182所述的药物组合物,其中所述胃耐受性片剂在至少约6.8的pH下基本上崩解,其中崩解是通过测量所述胃耐受性片剂在具有6.8的pH的介质中的溶出度来确定的。

[0616] 实施方案185.如实施方案165-184中任一项所述的药物组合物,其中所述单位剂型是胃耐受性片剂,其中所述胃耐受性片剂包含核心和基本上覆盖所述核心的包衣层。

[0617] 实施方案186.如实施方案185所述的药物组合物,其中所述包衣层包含肠溶聚合物。

[0618] 实施方案187.如实施方案186所述的药物组合物,其中所述肠溶聚合物是醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。

[0619] 实施方案188.如实施方案185所述的药物组合物,还包含在所述核心与所述包衣层之间的底包衣层。

[0620] 实施方案189.如实施方案188所述的药物组合物,其中所述底包衣层包含聚合物。

[0621] 实施方案190.如实施方案189所述的药物组合物,其中所述聚合物是羟丙甲纤维素。

[0622] 实施方案191.一种治疗病症的方法,包括向有需要的对象施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含呈单位剂型的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂,其中在对照研究中,如果向研究对象施用所述单位剂型,则在施用之后约2至约6小时之间的时间时在所述对象中存在4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸或其所述药学上可接受的盐或其药学上可接受的离子的最大血浆浓度。

[0623] 实施方案192.如实施方案191所述的方法,其中所述病症是儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速。

[0624] 实施方案193.如实施方案191所述的方法,其中所述病症是RYR1相关肌病。

[0625] 实施方案194.一种片剂,包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中-所述核心包含4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

[0626] -所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

[0627] -所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

[0628] 实施方案195.一种片剂,包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

[0629] -所述核心包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量20mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水

二氧化硅和硬脂富马酸钠;

[0630] -所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

[0631] -所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

[0632] 实施方案196.一种片剂,包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

[0633] -所述核心包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量50mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

[0634] -所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

[0635] -所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

[0636] 实施方案197.一种片剂,包含核心、基本上覆盖所述核心的底包衣层以及基本上覆盖所述底包衣层的包衣层,其中

[0637] -所述核心包含基于4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸的质量100mg的4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐、甘露醇、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、麦芽糖糊精、胶体无水二氧化硅和硬脂富马酸钠;

[0638] -所述底包衣层包含羟丙甲纤维素、微晶纤维素和硬脂酸;并且

[0639] -所述包衣层包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、柠檬酸三乙酯、十二烷基硫酸钠和滑石。

[0640] 实施方案198.一种片剂,包含:

[0641]

组分		比率(%)
核心	4-[(7-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并硫氮杂䓬-4(5H)基)甲基]苯甲酸半富马酸盐	38.18

[0642]

	甘露醇	11.01
	微晶纤维素	16.23
	交联羧甲基纤维素钠	2.44
	硬脂酸镁	0.81
	麦芽糖糊精	11.53
	胶体无水二氧化硅	0.16
	硬脂富马酸钠	0.81
底包衣	**无色 Sepifilm LP 010：**	
	羟丙甲纤维素	1.94
	微晶纤维素	0.24
	硬脂酸	0.24
	纯化水	q.s.
肠溶包衣	***AQOAT* 悬浮液：**	
	醋酸羟丙甲纤维琥珀酸酯	10.18
	柠檬酸三乙酯	2.85
	十二烷基硫酸钠	0.31
	滑石	3.06
	纯化水	q.s.

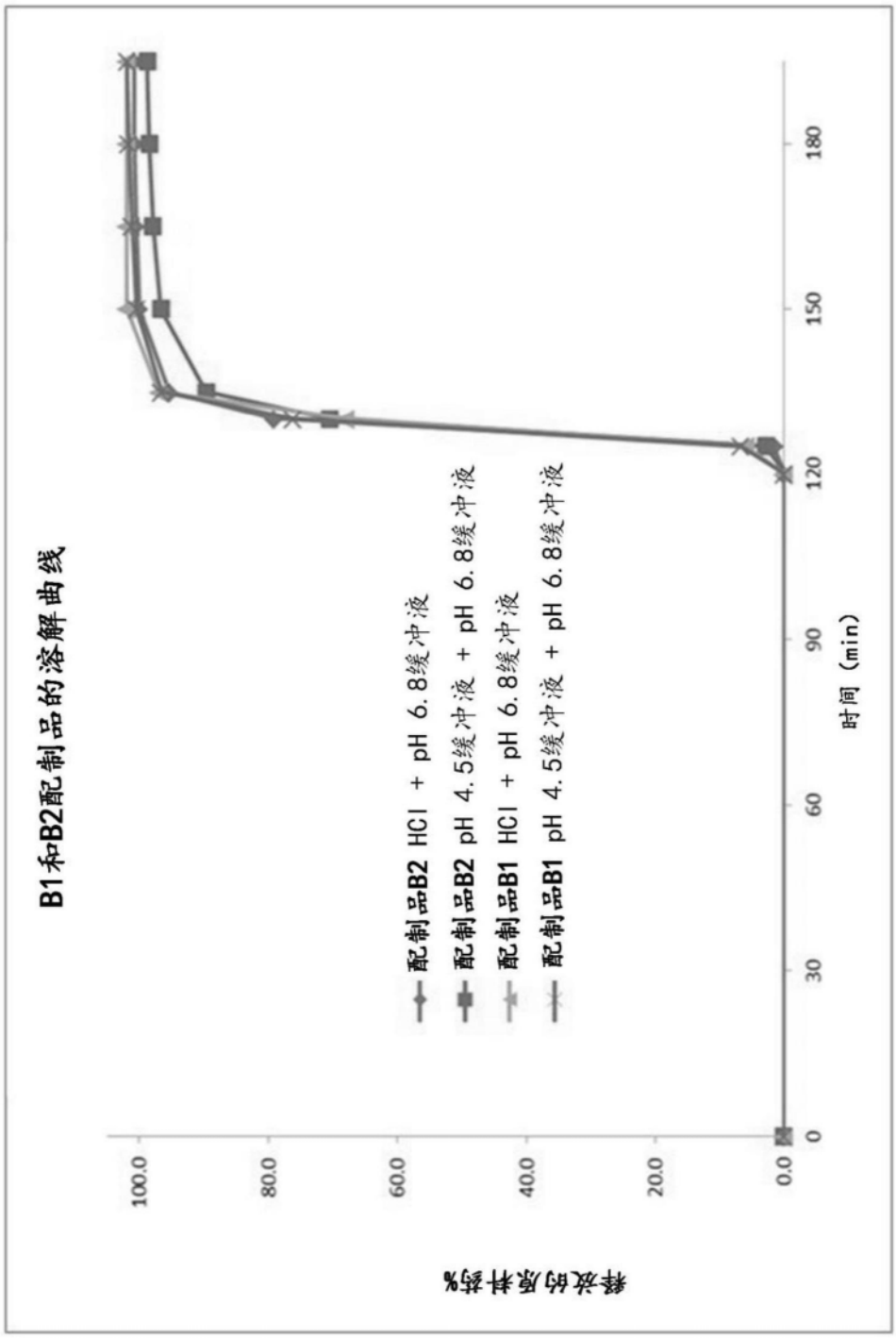

B1和B2配制品的溶解曲线
释放的原料药%
时间（min）
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
0
30
60
90
120
150
180
配制品B2 HCl + pH 6.8缓冲液
配制品B2 pH 4.5缓冲液 + pH 6.8缓冲液
配制品B1 HCl + pH 6.8缓冲液
配制品B1 pH 4.5缓冲液 + pH 6.8缓冲液

图1

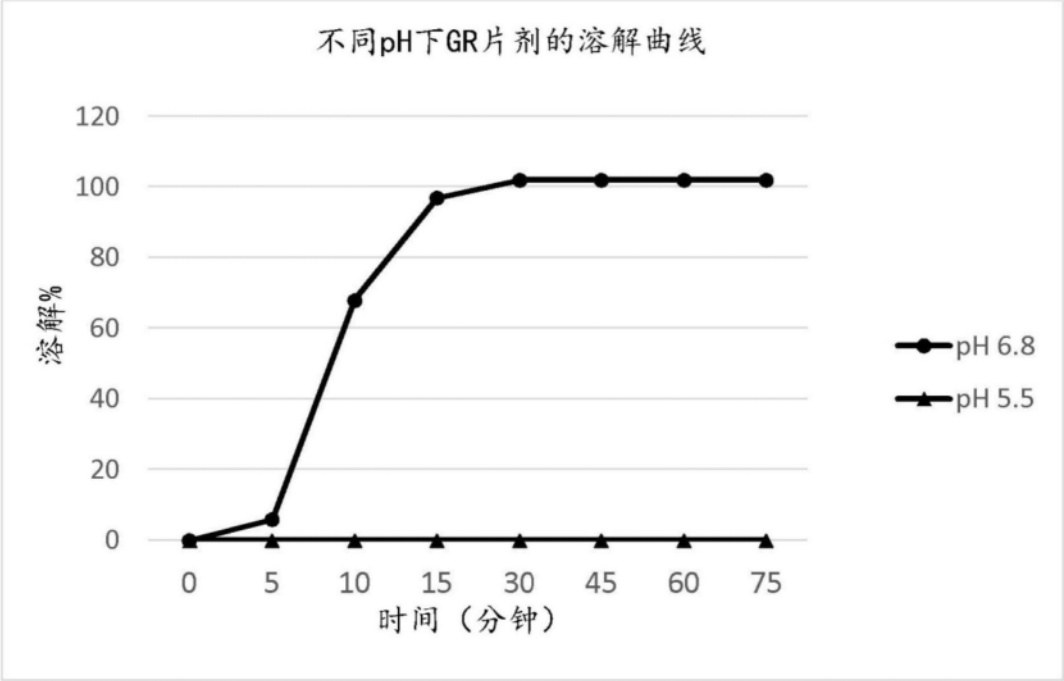

不同pH下GR片剂的溶解曲线
120
100
80
60
40
20
0
溶解%
0
5
10
15
30
45
60
75
时间（分钟）
pH 6.8
pH 5.5

图2

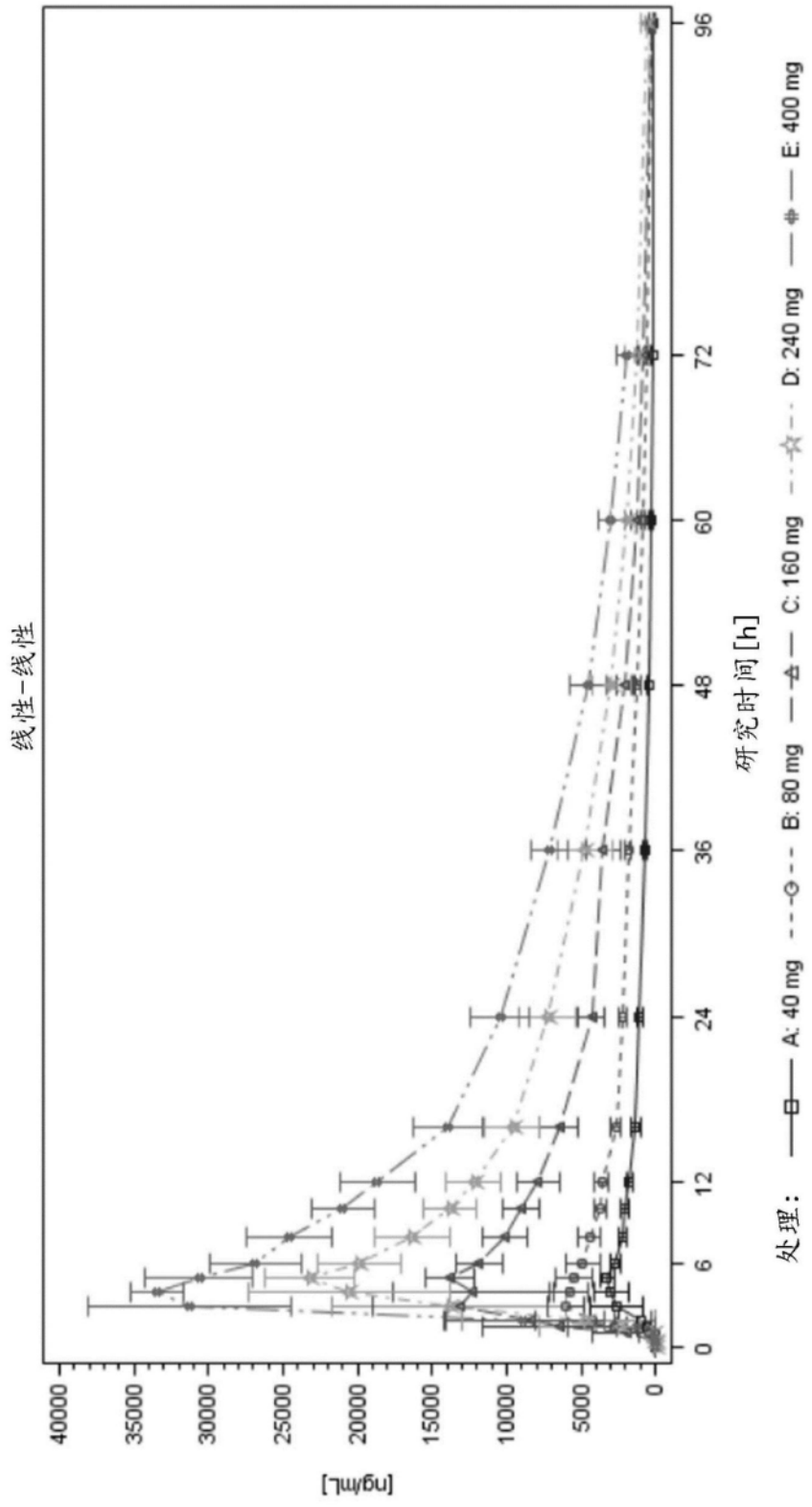

线性-线性
[ng/mL]
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
6
12
24
36
48
60
72
96
研究时间 [h]
处理：
A: 40 mg
B: 80 mg
C: 160 mg
D: 240 mg
E: 400 mg

图3

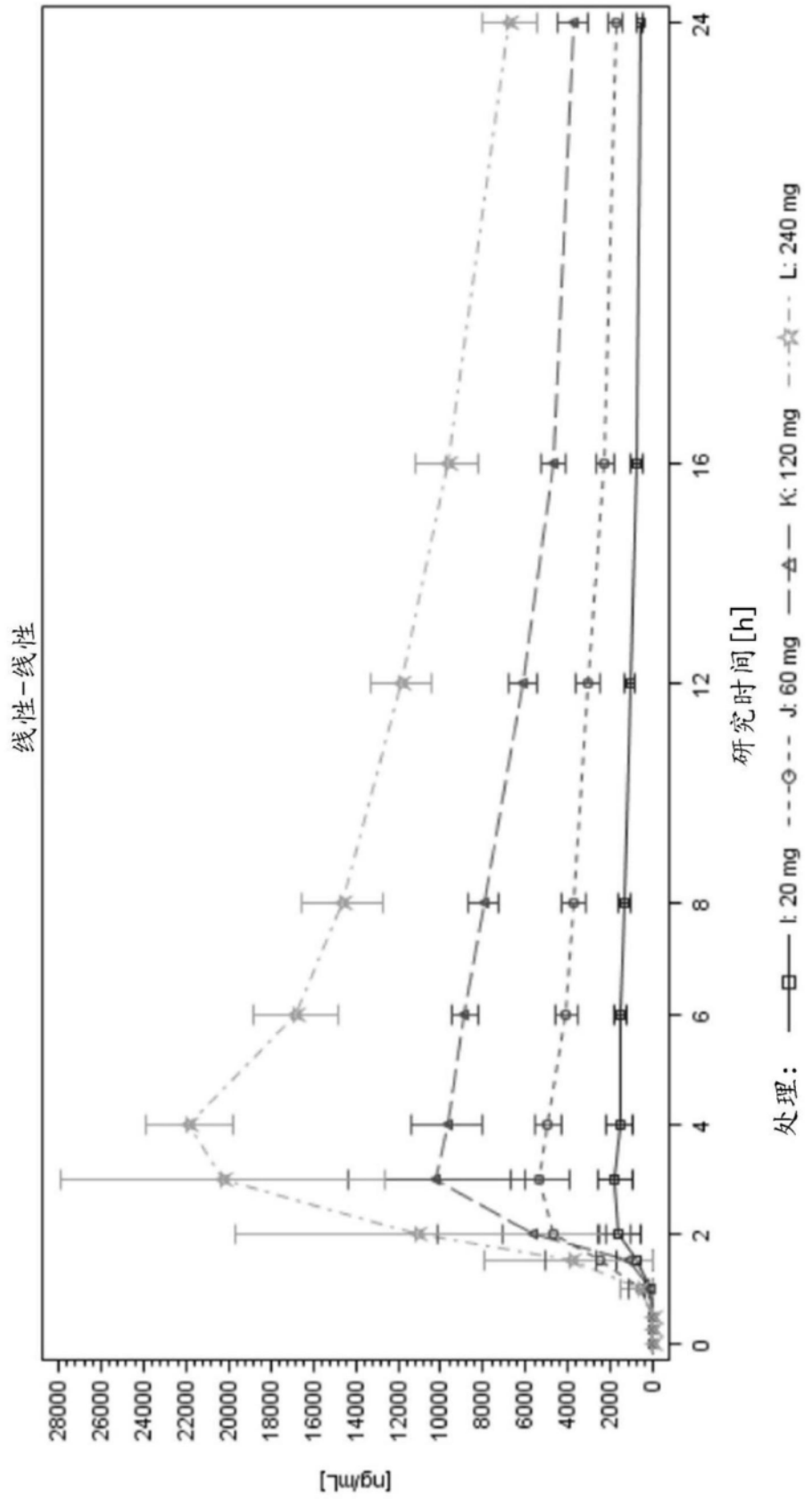

线性-线性
[ng/mL]
28000
26000
24000
22000
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
2
4
6
8
12
16
24
研究时间[h]
处理：
I: 20 mg
J: 60 mg
K: 120 mg
L: 240 mg

图4

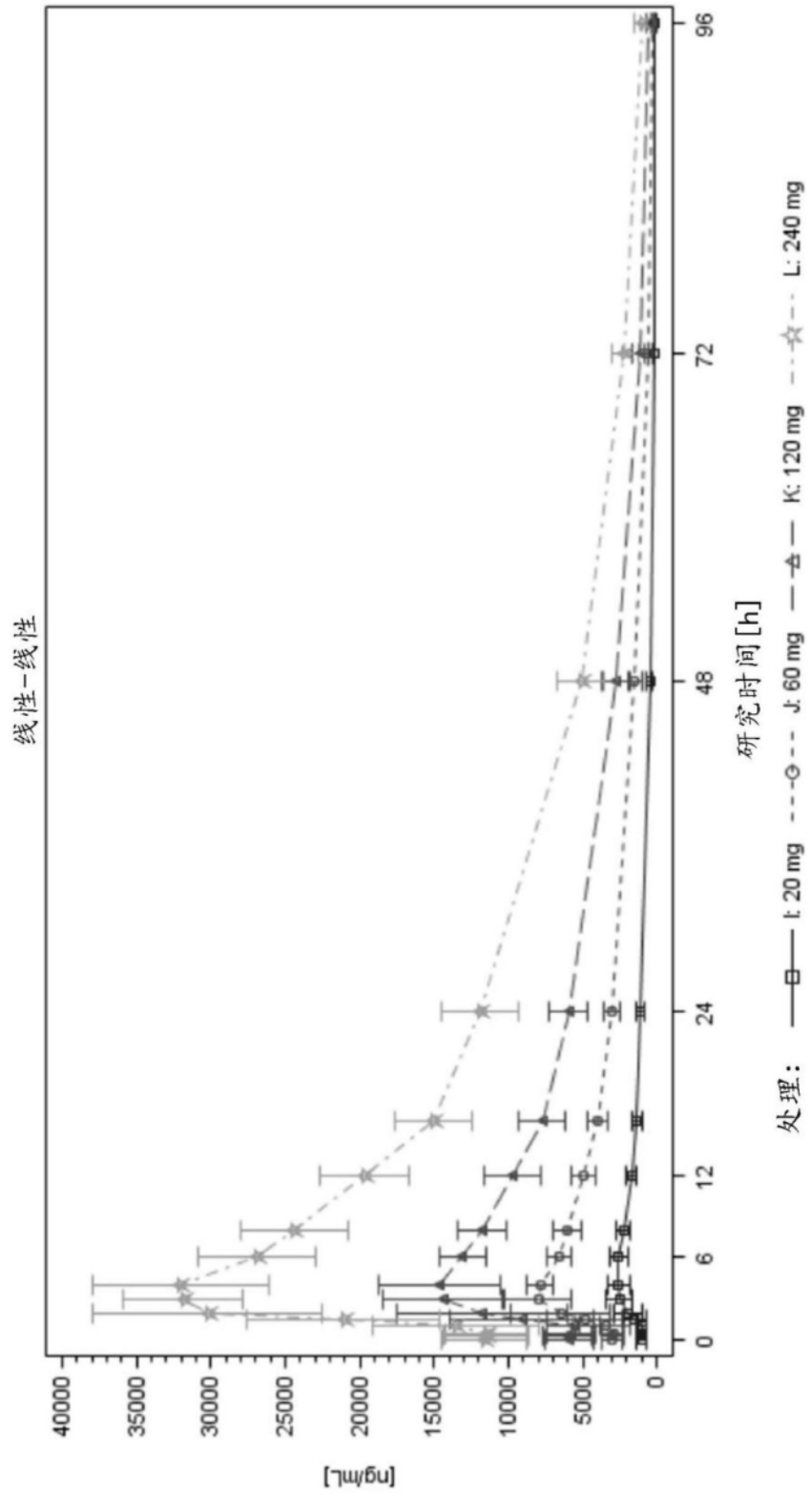

线性-线性
[ng/mL]
40000
35000
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
0
6
12
24
48
72
96
研究时间 [h]
处理:
I: 20 mg
J: 60 mg
K: 120 mg
L: 240 mg

图5

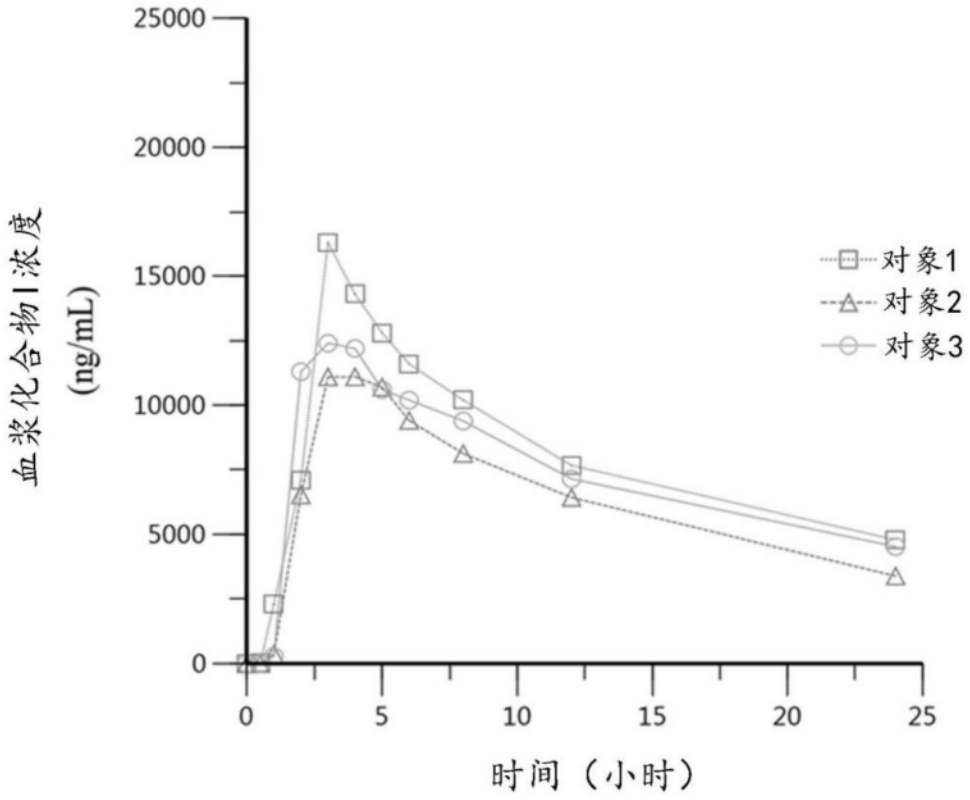

25000
20000
15000
10000
5000
0
血浆化合物I浓度
(ng/mL)
0
5
10
15
20
25
时间（小时）
对象1
对象2
对象3

图6

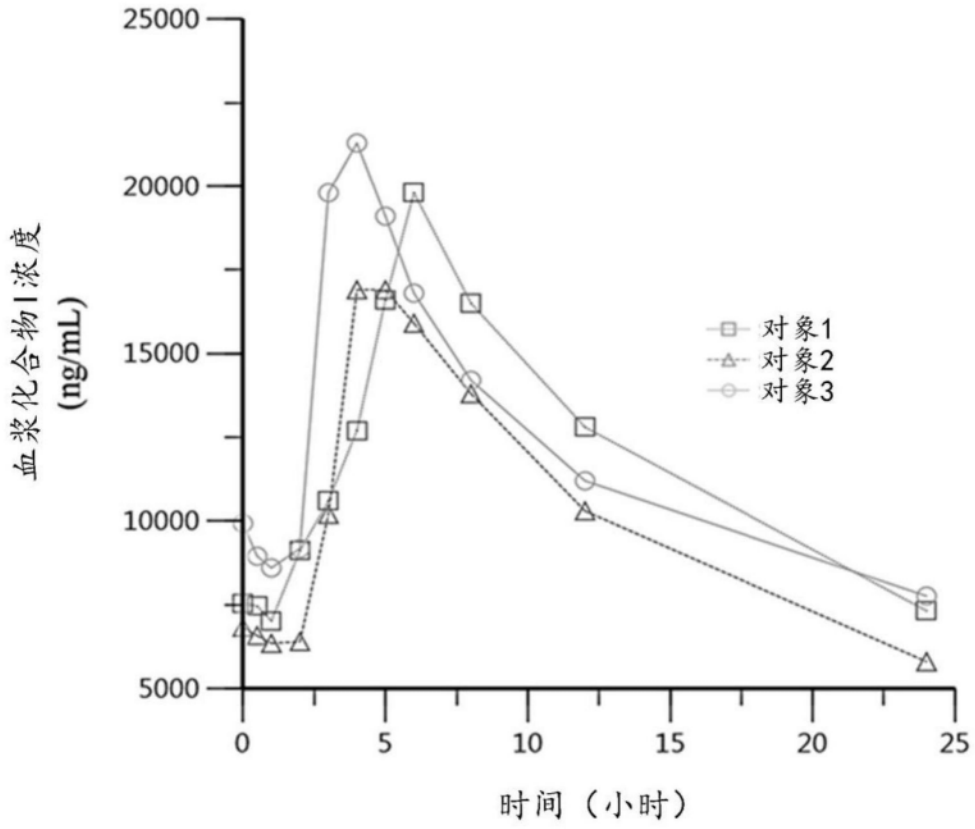

25000
20000
15000
10000
5000
血浆化合物I浓度
(ng/mL)
0
5
10
15
20
25
时间（小时）
对象1
对象2
对象3

图7

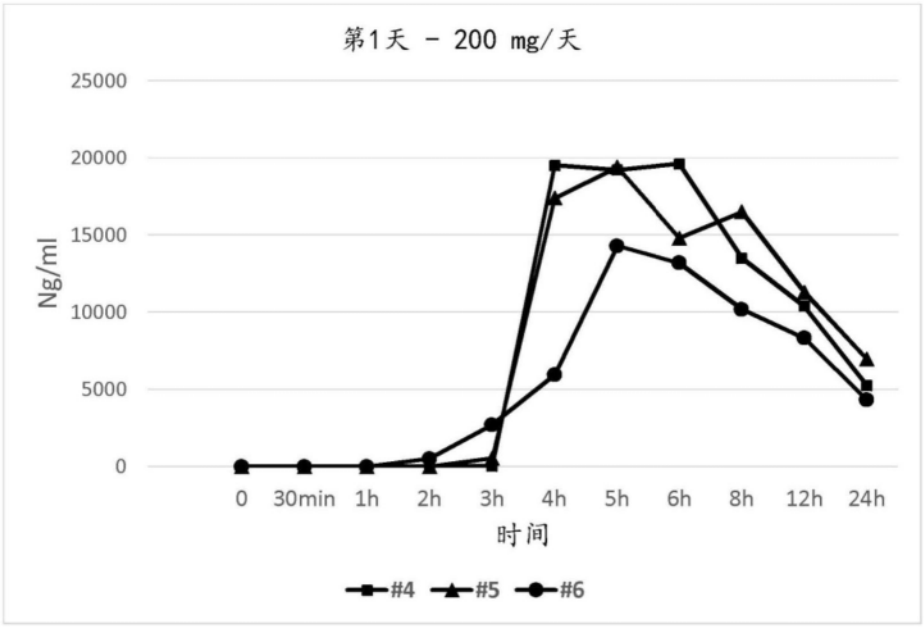

第1天 - 200 mg/天
25000
20000
15000
10000
5000
0
Ng/ml
0
30min
1h
2h
3h
4h
5h
6h
8h
12h
24h
时间
#4
#5
#6

图8

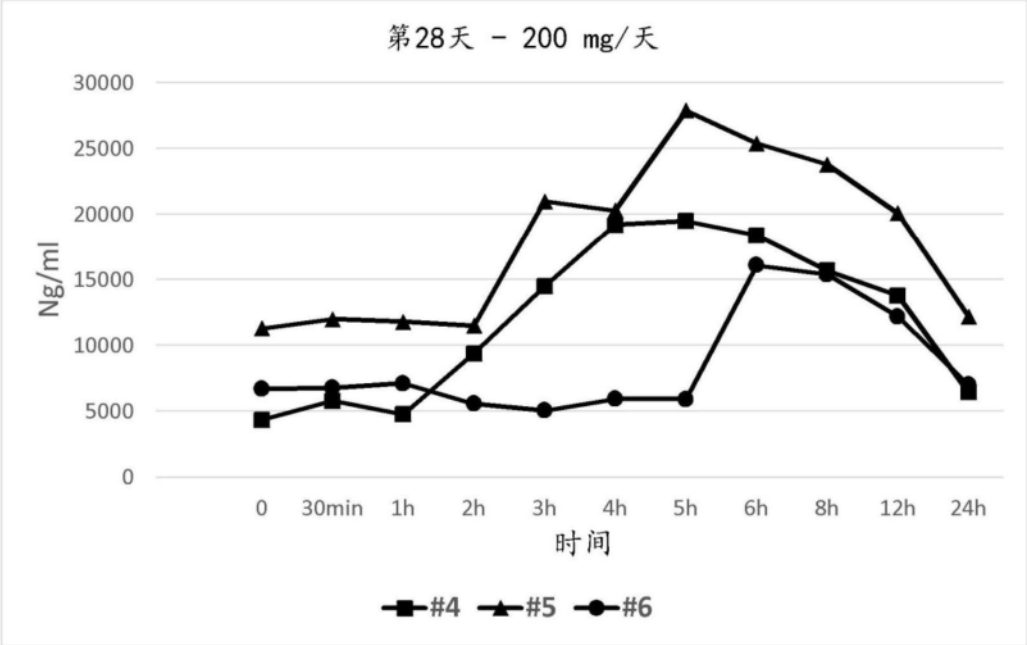

第28天 - 200 mg/天
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
Ng/ml
0
30min
1h
2h
3h
4h
5h
6h
8h
12h
24h
时间
#4
#5
#6

图9