(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116133647 A
(43)申请公布日 2023.05.16

(21)申请号 202180059425.8
(22)申请日 2021.07.23
(30)优先权数据
21152595.1 2021.01.20 EP
63/056,075 2020.07.24 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.01.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/056673 2021.07.23
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/018695 EN 2022.01.27
(71)申请人 建新公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 D•康贝西斯 A•让让
D•里加尔 C•何 P•塔内加
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
*A61K 9/16*(2006.01)

权利要求书4页 说明书28页 附图1页

(54)发明名称

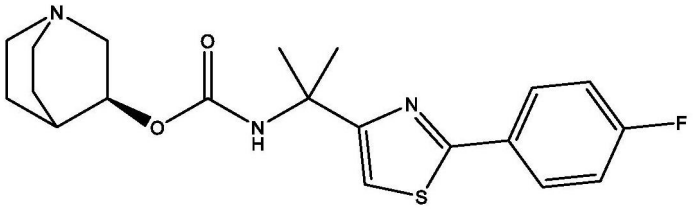
包含文鲁司他的药物组合物

(57)摘要

本公开文本涉及药物组合物，包括剂型，如片剂或胶囊，所述药物组合物包含处于游离碱或药学上可接受的盐形式的文鲁司他(venglustat)、稀释剂/填充剂和润滑剂，任选地与一种或多种另外的治疗剂组合；所述药物组合物的制造方法；以及用于治疗或预防疾病的方法。

CN 116133647 A

1.一种制造口服药物组合物的方法,所述口服药物组合物包含处于游离碱或药学上可接受的盐形式的文鲁司他(venglustat)(S)-2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯:



其中所述方法包括以下步骤:

(a)将每种成分进行筛分;

(b)将处于游离碱或药学上可接受的盐形式的文鲁司他与稀释剂/填充剂组合,并且任选地与润滑剂、助流剂、任何色素或调味剂、或任何其他赋形剂、或其组合相组合;

(c)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化;

(d)任选地将产生的混合物进行筛选;

(e)向所述混合物中添加至少一种其他稀释剂或载体,如另外的稀释剂/填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂或任何其他赋形剂或它们的组合,其中,如果在步骤(b)中没有将润滑剂与所述文鲁司他和所述稀释剂/填充剂组合,则向所述混合物中添加润滑剂;

(f)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化;

(g)任选地将产生的混合物进行筛选;

(h)添加润滑剂和任何另外的赋形剂;

(i)将产生的混合物进行共混和/或研磨;

(j)将产生的混合物进行粒化;

(k)任选地将产生的混合物进行筛选;

(l)将产生的物质进行封装;或将产生的物质压制以形成片剂;

(m)任选地在胶囊、片剂或其他剂型上涂一种或多种包衣;以及

(n)任选地将产生的成品剂型进行包装。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述文鲁司他是苹果酸文鲁司他。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的方法,其中在进行到步骤(l)、(m)或(n)之前,对于在步骤(h)中添加的另外的赋形剂重复步骤(i)、(j)和/或(k)。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中在步骤(b)中将润滑剂与所述文鲁司他和所述稀释剂/填充剂组合。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述组合物是固体片剂,并且其中在组合步骤(b)中添加硬脂酰富马酸钠作为第一润滑剂。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述组合物是固体片剂,并且其中在最终混合并压制以形成片剂之前,添加硬脂酸镁作为第二润滑剂,其被添加作为最后的赋形剂。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述稀释剂/填充剂是甘露醇,并且所述崩解剂是交联聚维酮,并且所述粘合剂是羟丙基纤维素,并且所述润滑剂是硬脂酰富马酸钠和/或硬脂酸镁,并且所述助流剂是二氧化硅。

8.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述方法包括以下步骤:

(a)筛分一种或多种成分,例如所有成分,或仅一些成分(例如筛分一半量的微晶纤维素和/或二氧化硅)和润滑剂(硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠));

(b)将苹果酸文鲁司他与微晶纤维素(第一部分)、三氯蔗糖(如果有的话)、调味剂(如果有的话)和交联羧甲纤维素钠进行组合,任选地其中不提前筛分这些成分;

(c)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化;

(d)任选地将产生的混合物进行筛分;

(e)将微晶纤维素(第二部分)、二氧化硅、以及润滑剂(硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠)的第一部分添加到来自步骤(c)的混合物中,任选地其中将这些添加的成分从步骤(a)提前筛分;

(f)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化;

(h)将润滑剂(硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠)的剩余部分进行筛分,和/或将其添加到来自步骤(f)的混合物中;

(i-j)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化;

(l)将产生的物质填充到硬胶囊中;以及

(n)任选地将产生的成品剂型进行包装。

9.根据权利要求8所述的方法,其中在步骤(e)和(h)中添加硬脂酸镁润滑剂的第一部分和剩余部分。

10.根据权利要求9所述的方法,其中所述第一部分占所添加的总硬脂酸镁润滑剂的按重量计15%-50%或按重量计20%-30%,并且其中所述剩余部分占所添加的总硬脂酸镁润滑剂的按重量计50%-85%或按重量计70%-80%。

11.根据权利要求1至7中任一项所述的方法,其中所述方法包括以下步骤:

(a)将甘露醇(其第一部分)、二氧化硅、苹果酸文鲁司他、三氯蔗糖(如果有的话)、调味剂和硬脂酰富马酸钠中的每一种进行筛分;

(b)将所述苹果酸文鲁司他与经筛分的甘露醇、二氧化硅、三氯蔗糖(如果有的话)、调味剂和硬脂酰富马酸钠组合,任选地其中将每种成分依次筛入一个共同容器中以将所述成分组合;

(c)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化;

(e)将甘露醇(第二部分)、低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮进行筛分,并且将这些筛分的成分添加到来自步骤(c)的混合物中;

(f)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化;

(h)将硬脂酸镁进行筛分并添加到来自步骤(f)的混合物中;

(i-j)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化;

(l)将产生的物质压制以形成片剂;以及

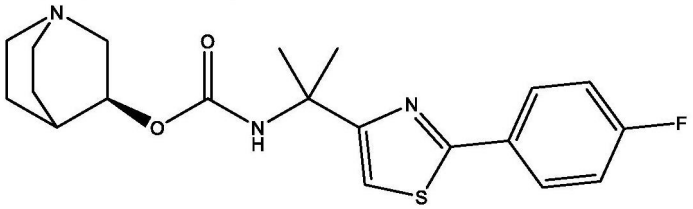
(n)任选地将产生的成品剂型进行包装。

12.根据权利要求11所述的方法,其中在步骤(b)中,将硬脂酰富马酸钠以提供在所述片剂中按重量计2%-3%的硬脂酰富马酸钠的量组合。

13.根据权利要求11或权利要求12所述的方法,其中在步骤(h)中,将硬脂酸镁以提供在所述片剂中按重量计0.1%-1%的硬脂酸镁的量添加。

14.由根据前述权利要求中任一项所定义的方法制备或可制备的组合物。

15.一种口服药物组合物,其包含处于游离碱或药学上可接受的盐形式的文鲁司他(S)-2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯:



稀释剂/填充剂和润滑剂。

16.根据权利要求15所述的组合物,其中所述组合物还包含选自稀释剂/填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或调味剂、以及染料或着色剂的一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂。

17.根据权利要求15或权利要求16所述的组合物,其中所述文鲁司他是苹果酸文鲁司他。

18.根据权利要求15至17中任一项所述的组合物,其中所述组合物是选自胶囊的成品剂型,或选自咀嚼片、口腔崩解片、分散片、或经典片剂或囊片的片剂;任选地,其中所述成品剂型包含约2mg至约30mg的文鲁司他(以游离碱当量测量)。

19.根据权利要求18所述的组合物,其中所述成品剂型是胶囊,其包含以下或由以下组成:(a)文鲁司他,(b)稀释剂/填充剂纤维素(例如微晶纤维素),(c)润滑剂硬脂酸镁,(d)崩解剂交联羧甲纤维素钠,(e)助流剂二氧化硅(例如胶态二氧化硅和/或无水二氧化硅),(f)调味剂、甜味剂和/或色素,以及(g)胶囊壳。

20.根据权利要求18所述的组合物,其中所述成品剂型是片剂,其包含以下或由以下组成:(a)文鲁司他,(b)稀释剂/填充剂甘露醇,(c)润滑剂硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠,(d)崩解剂交联聚维酮,(e)粘合剂羟丙基纤维素(例如低取代羟丙基纤维素),(f)助流剂二氧化硅(例如胶态二氧化硅和/或无水二氧化硅),以及(g)调味剂、甜味剂和/或色素。

21.根据权利要求19或权利要求20所述的组合物,其中所述组合物包含(a)以游离碱当量测量的按重量计3%-20%(例如7.5%-12.5%或13%-20%)的文鲁司他;(b)按重量计60%-90%(例如60%-70%)的一种或多种稀释剂/一种或多种填充剂;(c)按重量计0.5%-6%(例如2%-4%)的一种或多种润滑剂;(d)按重量计2%-15%(例如6%-10%)的一种或多种崩解剂;(e)按重量计1%-12%(例如2%-6%)的一种或多种粘合剂;(f)按重量计0-5%(例如0.5%-1.5%)的一种或多种助流剂;以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂,按重量计0-2%的一种或多种甜味剂,和/或按重量计0-2%的一种或多种色素。

22.根据权利要求20所述的组合物,其中所述组合物包含以下或由以下组成:

(a)苹果酸文鲁司他,量为按重量计约9%-11%的文鲁司他游离碱当量;

(b)按重量计65%-70%的甘露醇;(c)按重量计2%-3%的硬脂酰富马酸钠和按重量计0.1%-1%的硬脂酸镁;(d)按重量计7%-9%的交联聚维酮;(e)按重量计4%-6%的低取代羟丙基纤维素;(f)按重量计0.5%-1.5%的无水胶态二氧化硅;(g)按重量计0.5%-3%的调味剂;以及(h)按重量计0-2%的甜味剂。

23.根据权利要求14至22中任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制用于立即释

放。

24.根据权利要求14至23中任一项所述的组合物,其中所述组合物在15分钟内如在pH 1.2(HCl)、pH 4.5(醋酸盐缓冲液)或pH 6.8(磷酸盐缓冲液)溶出介质中提供至少80%的溶出度(例如使用FDA和/或EMEA立即释放型固体口服剂型试验指南),例如85%-100%的溶出度。

25.根据权利要求14至18和20至24中任一项所述的组合物,其中所述组合物是咀嚼困难指数选自小于0.6Nm、小于0.5Nm、或小于0.4Nm或小于0.2Nm的咀嚼片。

26.根据权利要求14至25中任一项所述的组合物,其用于在有需要的患者中治疗或预防易于通过GCS抑制来治疗的疾病或障碍。

27.一种用于治疗或预防易于通过GCS抑制来治疗的疾病或障碍的方法,其包括向有需要的患者施用根据权利要求14至25中任一项所述的组合物。

# 包含文鲁司他的药物组合物

## 技术领域

[0001] 本公开文本涉及药物组合物,包括剂型,如片剂或胶囊,所述药物组合物包含处于游离碱或药学上可接受的盐形式的文鲁司他(venglustat),任选地与一种或多种另外的治疗剂组合;所述药物组合物的制造方法;以及用于治疗或预防疾病的方法。

## 背景技术

[0002] 奎宁环化合物如文鲁司他具有作为葡萄糖神经酰胺合酶(GCS)抑制剂的活性。这些化合物已被公开为通常可用于治疗溶酶体贮积症如法布里病、戈谢病和尼曼-匹克病。参见例如WO 2012/129084和U.S.2016/0361301。其他可以使用GCS抑制来治疗的疾病是多囊肾病尤其是常染色体显性多囊肾病或ADPKD(例如WO 2014/152215)、蛋白病如阿尔茨海默病和帕金森病(例如WO 2016/145046)、以及纤毛病如巴尔得-别德尔综合征(BBS)和朱伯特综合征(例如PCT/US2020/016588,公开为WO 2020/163337)。

[0003] 例如,戈谢病(GD)是一种罕见的常染色体隐性溶酶体贮积症。GD患者的GBA1基因发生突变,所述基因编码葡糖神经酰胺酶(GC),也称为β-葡糖脑苷脂酶。这种酶负责将鞘糖脂分解成它们的组分,如将葡糖神经酰胺(GLC;也称为葡糖脑苷脂)分解为葡萄糖和神经酰胺。单核细胞和巨噬细胞具有特别高含量的含GLC溶酶体,并且在GD患者中,这些细胞变大并积累毒性浓度的GLC。这些所谓的“戈谢细胞”在几个器官中积累,包括骨、骨髓、脾、肝、肺和脑。对于全身,这会导致脾肿大、肝肿大、贫血、血小板减少症、白细胞减少症、骨质减少、骨坏死和其他病理异常。

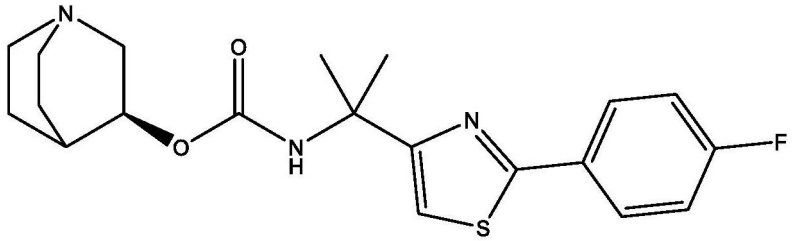
[0004] 1型戈谢病(GD-1),为非神经元病性GD,是最常见的形式,诊断时的中位年龄为28岁,并且患者的期望寿命轻度减少。在GD-1中,GC酶保留了一些功能,并且不会使神经系统受累。2型GD是急性神经元病性GD,在婴儿期诊断出,它造成严重的神经系统受累,并且患者通常在出生后两年内死亡。与GD-1相比,2型患者的GC酶功能受损更严重。3型GD是慢性神经元病性GD,可在儿童期诊断出,它逐渐使神经系统受累恶化,并且患者的期望寿命通常不超过30年。GD-3的症状包括脾脏和肝脏异常、疲劳、出血、癫痫和核上性凝视麻痹。在病程期间,GD-3患者的神经病学表现逐渐发展。

[0005] 目前对GD-1和GD-3的治疗限于使用伊米苷酶、维拉苷酶或他立苷酶的重组酶替代疗法(ERT),以及使用米鲁司他或依鲁司他的底物减少疗法(SRT)。伊米苷酶是目前领先的治疗方案,是一种重组人GC形式,在中国仓鼠卵巢细胞中制得,并且该药物每1-2周缓慢静脉注射一次(通常经1-2小时)。它从1998年起就在美国上市了。维拉苷酶是另一种重组人GC类似物,其在纤维肉瘤细胞系中制得,并且它在2010年获得FDA批准。他立苷酶与之类似,它是用基因修饰的胡萝卜植物根细胞制得的,并且自2012年起已获得批准。这些治疗都需要在医院或其他医疗机构IV施用,并且重组酶不能穿过血脑屏障,并且因此不能治疗GD的神经症状。因此,虽然这些ERT方案已证明对GD-1患者的治疗有效,但在GD-3患者中,它们仅对治疗该疾病的非神经症状有效。

[0006] 底物减少疗法是治疗GD的一种替代方法。这种疗法的目的是通过抑制负责合成

GLC的酶来减少GLC的积累。葡糖神经酰胺合酶(GCS),又称UDP-葡萄糖神经酰胺合酶,是催化神经酰胺的初始糖基化步骤形成葡糖神经酰胺的酶。

[0007] 文鲁司他是(S)-2-(2-(4-氟苯基)噻唑-4-基)丙烷-2-基氨基甲酸奎宁环-3-基酯,其具以下结构:

[0008] 


[0009] 然而,这些衰竭性疾病仍然迫切需要一种可口服的药物配制品来治疗。

## 发明内容

[0010] 本公开文本提供了口服药物组合物(包括剂型),其包含如与一种或多种药学上可接受的赋形剂组合的处于游离碱或药学上可接受的盐形式的文鲁司他。在一些实施方案中,所述剂型是片剂。在其他实施方案中,所述剂型是胶囊。在一些实施方案中,所述剂型还包括一种或多种另外的治疗剂。这些组合物可用于治疗或预防与功能失调性鞘脂贮积和处理有关的各种疾病和障碍。

## 附图说明

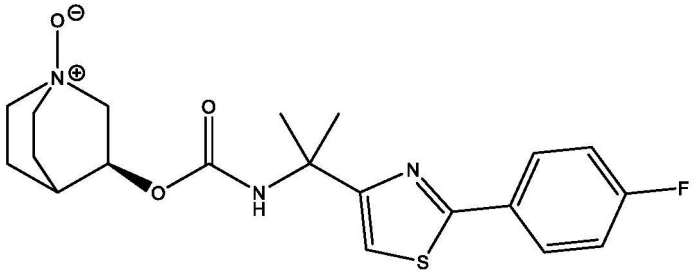
[0011] 图1显示了通过Stylcam压实模拟器(配备7mm冲床)对从本文所述组合物通过直接压制形成片剂过程中的压片力和推片力特征的评估结果。

## 具体实施方式

[0012] 本公开文本提供了一种为口服施用配制的文鲁司他,其特别用于患有包括法布里病、戈谢病、帕金森病和多囊肾病在内的疾病的患者。文鲁司他的适用患者包括有运动功能障碍的儿童以及成人。虽然大多数需要文鲁司他的患者会通过吞咽(使用或不使用液体)来服用固体口服剂型,但一些需要文鲁司他的患者在吞咽传统口服剂型时存在困难。因此,本公开文本提供了安全并且适合用于儿童和吞咽困难患者的口服剂型,包括咀嚼片和口腔崩解片。特别地,根据本发明的一些片剂可以由大多数患者整片吞咽,但也可以由咀嚼困难的患者咀嚼(与必须咀嚼才能有效吸收的许多咀嚼片形成对比)。根据本公开文本的配制品满足下列要求:良好的物理和化学稳定性(即成分之间的相容性),适合直接压成片剂,符合美国FDA的咀嚼性、适口性、快速崩解性、适当的抗破碎性和适当的易碎性要求。因为有吞咽困难的患者可能更喜欢咀嚼片剂,所以所述片剂被优选针对关于味道、口感和硬度的有效咀嚼性而配制。优选地,咀嚼片的咀嚼困难指数小于0.6Nm,其被此类患者群体(包括运动异常的儿科患者和成人患者)认为满意。此外,根据本公开文本的组合物提供了可接受的味道和口感、咀嚼可接受的硬度和易碎性,同时也为有效制造保留了可接受的物理特性(如避免对加工机械的粘附性)以及为立即药物递送保留了快速水性溶出。

[0013] 文鲁司他是一种包含奎宁环的叔胺化合物。由于受约束环系统的几何形状,奎宁环中的环氮的反应性相对较高。这样的一个结果是奎宁环经历相对容易的N氧化形成化合

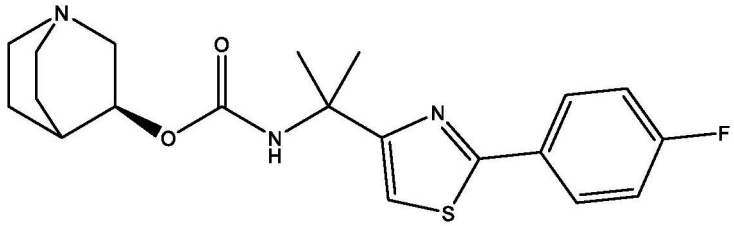
物A：

[0014] 

[0015] 化合物A

[0016] 这种降解产物的逐渐形成使文鲁司他口服剂型的配制变得困难，因为在API的形成及其掺入最终剂型期间以及在产生的剂型的储存期间，必须为文鲁司他提供足够惰性的环境，以使得这种N氧化物化合物的形成最小化。

[0017] 本公开文本提供一种口服药物组合物(组合物1)，其包含处于游离碱或药学上可接受的盐形式(例如苹果酸盐的形式)的文鲁司他：

[0018] 

[0019] 稀释剂/填充剂(例如纤维素或微晶纤维素、甘露醇或乳糖)和润滑剂(例如硬脂酸镁或硬脂酰富马酸钠)。例如，组合物1可以如下：

[0020] 1.1.组合物1，其中所述组合物包含处于游离碱形式的文鲁司他；

[0021] 1.2.组合物1，其中所述组合物包含处于药学上可接受的盐形式的文鲁司他；

[0022] 1.3.组合物1.2，其中所述组合物包含处于酸加成盐形式的文鲁司他；

[0023] 1.4.组合物1.3，其中所述酸加成盐形式是选自以下的盐：盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、醋酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、羟基琥珀酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐和双羟萘酸盐；

[0024] 1.5.组合物1.4，其中所述酸加成盐形式选自盐酸盐、羟基琥珀酸盐(例如2-羟基琥珀酸盐)和苹果酸盐；

[0025] 1.6.组合物1或1.1-1.5中的任一项，其中所述组合物包含处于水合物、溶剂化物和/或多晶型物(如无水多晶型物)形式的文鲁司他；

[0026] 1.7.组合物1.1-1.6中的任一项，其中所述文鲁司他处于固体晶体形式(例如文鲁司他的苹果酸盐晶型A)；

[0027] 1.8.组合物1.1-1.6中的任一项，其中所述文鲁司他处于固体无定形形式；

[0028] 1.9.组合物1，或1.1-1.8中的任一项，其中所述组合物是用于形成口服剂型的散装固体(如粉末)；

[0029] 1.10.组合物1，或1.1-1.8中的任一项，其中所述组合物是成品剂型，例如胶囊(例如硬胶囊)或片剂(例如咀嚼片、口腔崩解片、分散片或经典片剂或囊片)，任选地其中所述成品剂型包含约2mg至约30mg的文鲁司他(以游离碱当量测量)，例如约4mg至约20mg、约8mg

至约12mg、或约4mg、或约6mg、或约8mg、或约12mg、或约15mg的文鲁司他(以游离碱当量测量)；

[0030] 1.11.组合物1.10,其中所述剂型是经典片剂(例如用于吞服)、咀嚼片、口腔崩解片或分散片；

[0031] 1.12.组合物1,或1.1-1.11中的任一项,其中所述组合物还包含一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂；

[0032] 1.13.组合物1.12,其中所述一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂包括以下中的一种或多种:稀释剂/填充剂(例如纤维素或微晶纤维素、甘露醇或乳糖)、粘合剂(例如聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素(如低取代羟丙基纤维素)、或羟丙基甲基纤维素)、崩解剂(例如交联聚维酮、羧甲淀粉钠或交联羧甲纤维素钠)、润滑剂(例如硬脂酸镁或硬脂酰富马酸钠)、助流剂(例如二氧化硅或滑石粉)、甜味剂(例如三氯蔗糖、乙酰磺胺酸钾、阿斯巴甜、糖精(saccharine)、纽甜(neotame)或爱德万甜(advantame))、调味剂(例如杏味剂)以及染料或着色剂;例如,其中所述一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂包括以下中的一种或多种:粘合剂、崩解剂、助流剂、甜味剂、调味剂以及染料或着色剂；

[0033] 1.14.组合物1.12或1.13,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包括一种或多种亲水水溶性聚合物或水溶胀性聚合物；

[0034] 1.15.组合物1.14,其中所述聚合物选自天然或改性纤维素聚合物、或其任何混合物；

[0035] 1.16.组合物1,或1.1-1.15中的任一项,其中所述组合物包含以下或由以下组成:(a)文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他),(b)稀释剂/填充剂甘露醇和/或纤维素(例如微晶纤维素),(c)润滑剂硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠,(d)崩解剂交联羧甲纤维素钠和/或交联聚维酮,(e)粘合剂聚维酮、乙基纤维素和/或羟丙基纤维素(例如低取代羟丙基纤维素),(f)助流剂二氧化硅(例如胶态二氧化硅和/或无水二氧化硅)以及(g)调味剂、甜味剂和/或色素；

[0036] 1.17.组合物1.10,或附属于其的情况下的1.12-1.15中的任一项,其中所述组合物是胶囊(例如硬壳胶囊),其包含以下或由以下组成:(a)文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他),(b)稀释剂/填充剂纤维素(例如微晶纤维素),(c)润滑剂硬脂酸镁,(d)崩解剂交联羧甲纤维素钠,(e)助流剂二氧化硅(例如胶态二氧化硅和/或无水二氧化硅),(f)调味剂、甜味剂和/或色素(例如如在胶囊壳中的二氧化钛和/或二氧化铁红),以及(g)胶囊壳(例如明胶壳)；

[0037] 1.18.组合物1.10,或附属于其的情况下的1.12-1.15中的任一项,其中所述组合物是片剂(例如,咀嚼片、口腔崩解片、分散片或经典片剂或囊片),其包含以下或由以下组成:(a)文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他),(b)稀释剂/填充剂甘露醇和/或纤维素(例如微晶纤维素),(c)润滑剂硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠,(d)崩解剂交联羧甲纤维素钠和/或交联聚维酮,(e)粘合剂聚维酮、乙基纤维素和/或羟丙基纤维素(例如低取代羟丙基纤维素),(f)助流剂二氧化硅(例如胶态二氧化硅和/或无水二氧化硅)以及(g)调味剂、甜味剂和/或色素；

[0038] 1.19.组合物1.18,其中所述组合物是片剂(例如咀嚼片、口腔崩解片、分散片、或经典片剂或囊片),其包含以下或由以下组成:(a)文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他),(b)稀

释剂/填充剂甘露醇，(c)润滑剂硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠，(d)崩解剂交联聚维酮，(e)粘合剂羟丙基纤维素(例如低取代羟丙基纤维素)，(f)助流剂无水胶态二氧化硅，以及(g)调味剂、甜味剂和/或色素；

[0039] 1.20.组合物1.12-1.19中的任一项，其中每种所述稀释剂/填充剂、所述润滑剂以及所述另外的药学上可接受的赋形剂中的任何一种或多种存在的量为按重量计占所述组合物的0.01%-80%，例如0.1%-60%、或0.1%-40%、或0.1%-30%、0.01%-15%、或0.01%-10%、或0.1%-20%、或0.1%-15%、或0.1%-10%、或0.5%-10%、或0.5%-5%、或1%-5%、或2.5%-5%、或1%-3%、或0.1%-1%；

[0040] 1.21.组合物1.12-1.20中的任一项，其中所述组合物包含：(a)以游离碱当量测量的按重量计3%-20%，例如5%-15%、或4%-8%、或10%-20%、或7.5%-12.5%、或约4%、或约10%、或约15%的文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)；(b)按重量计60%-95%，例如60%-70%或70%-80%、或65%-75%、或65%-70%、或约68%的一种或多种稀释剂/一种或多种填充剂；(c)按重量计0.5%-5%，例如1%-5%、或2%-4%、或2%-3%、或约3%的一种或多种润滑剂；(d)按重量计2%-15%，例如4%-12%、或6%-10%、或7%-9%、或约8%的一种或多种崩解剂；(e)按重量计0-12%，例如2%-10%、或2%-8%、或3%-7%、或4%-6%、或约5%的一种或多种粘合剂；(f)按重量计0-5%，例如0.15%-4%、或1%-3%、或1%-2%、或约1%的一种或多种助流剂；以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂，按重量计0-2%的一种或多种甜味剂，和/或按重量计0-2%的一种或多种色素，例如一种或多种调味剂、一种或多种甜味剂和/或一种或多种色素中每一种约1%；

[0041] 1.22.组合物1.12-1.20中的任一项，其中所述组合物包含：(a)以游离碱当量测量的按重量计3%-20%的文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)；(b)按重量计60%-90%，例如60%-70%的一种或多种稀释剂/一种或多种填充剂；(c)按重量计0.5%-6%，例如2%-4%的一种或多种润滑剂；(d)按重量计2%-15%，例如6%-10%的一种或多种崩解剂；(e)按重量计1%-12%，例如2%-6%的一种或多种粘合剂；(f)按重量计0-5%，例如0.5%-1.5%的一种或多种助流剂；以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂，按重量计0-2%的一种或多种甜味剂和/或按重量计0-2%的一种或多种色素，例如一种或多种调味剂、一种或多种甜味剂和/或一种或多种色素中每一种约1%；

[0042] 1.23.组合物1.1-1.16或1.18-1.22中的任一项，其中所述组合物是片剂，其包含文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)、所述稀释剂/填充剂、所述润滑剂以及所述一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂的混合物；

[0043] 1.24.组合物1.23，其中所述片剂是通过将文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)、所述稀释剂/填充剂、所述润滑剂和所述一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂的混合物直接压制形成的；

[0044] 1.25.组合物1.23或1.24中的任一项，其中所述组合物包含以下或由以下组成：(a)以游离碱当量测量的按重量计7.5%-12.5%的文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)；(b)按重量计60%-90%，例如60%-70%的甘露醇；(c)按重量计0.5%-6%，例如2%-4%的硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁；(d)按重量计2%-15%，例如6%-10%的交联聚维酮；(e)按重量计1%-12%，例如2%-6%的羟丙基纤维素(例如低取代的)；(f)按重量计0-5%，例如0.5%-1.5%的无水胶态二氧化硅；以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂，按重量计0-2%

的一种或多种甜味剂和/或按重量计0-2%的一种或多种色素，例如一种或多种调味剂、一种或多种甜味剂和/或一种或多种色素中每一种约1%；

[0045] 1.26.组合物1.25，其中所述组合物包含以下或由以下组成：(a)苹果酸文鲁司他，量为按重量计约9%-11%的文鲁司他游离碱当量；(b)按重量计60%-75%，例如65%-70%的甘露醇；(c)按重量计1.5%-3%，例如2%-3%的硬脂酰富马酸钠，以及0.1%-3%例如0.1%-1%或0.25%-1%的硬脂酸镁；(d)按重量计3%-15%，例如7%-9%的交联聚维酮；(e)按重量计2%-8%，例如4%-6%的羟丙基纤维素(例如低取代的)；(f)按重量计0.1%-3%，例如0.5%-1.5%的无水胶态二氧化硅；(g)按重量计0.5%-1.5%的调味剂；以及(h)按重量计0-2%的甜味剂；

[0046] 1.27.组合物1.12-1.17或1.20-1.22中的任一项，其中所述组合物是硬壳胶囊，例如，其中所述胶囊包含文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)和所述任何一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物，并且所述文鲁司他和所述一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如其他稀释剂/载体)作为颗粒或小丸、或粉末被包含，所述颗粒、小丸或粉末包含在所述胶囊的壳内；

[0047] 1.28.任何前述的组合物，其中所述文鲁司他按以下存在：(a)5-150μm，例如5-120μm、5-100μm、10-100μm、15-85μm、20-60μm或30-40μm的平均粒度；和/或(b)120μm或更小，例如50-100μm、70-90μm或60-80μm的D90；和/或(c)30μm或更小，例如10-25μm、10-20μm或更小、或11-14μm的D10；

[0048] 1.29.任何前述的组合物，其中所述组合物还包含有效量的一种或多种另外的治疗剂；

[0049] 1.30.组合物1.29，其中所述另外的治疗剂是GCS抑制剂；

[0050] 1.31.组合物1.29，其中所述另外的治疗剂是米鲁司他、依鲁司他或米加司他；

[0051] 1.32.任何前述的组合物，其中将所述组合物的成分使用干式共混方法(例如，对于片剂)或干式制粒方法(例如，对于胶囊，如通过滚压)混合；

[0052] 1.33.任何前述组合物，其中旨在将所述组合物按照每日一次、或每日两次、或每日三次、或每隔一天一次、或每隔两天一次进行施用；

[0053] 1.34.任何前述组合物，其中所述组合物被包装于泡罩包装(例如推落式包装)内，例如由任何合适材料(例如铝箔、聚氯乙烯、聚偏二氯乙烯、聚三氟氯乙烯、环烯烃共聚物、聚乙烯、聚丙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯或其组合)制成的泡罩包装；

[0054] 1.35.任何前述组合物，其中所述组合物被包装于由铝箔制成的泡罩包装内；

[0055] 1.36.任何前述组合物，其中所述组合物被配制用于立即释放；

[0056] 1.37.任何前述组合物，其中所述组合物在15分钟内如在pH 1.2(HCl)、pH 4.5(醋酸缓冲液)或pH 6.8(磷酸盐缓冲液)溶出介质中提供至少80%的溶出度(例如使用FDA和/或EMEA立即释放型固体口服剂型试验指南)，例如85%-100%的溶出度、或95%-100%的溶出度；

[0057] 1.38.任何前述组合物，其中所述组合物在5分钟内如在pH 1.2(HCl)、pH 4.5(醋酸缓冲液)或pH 6.8(磷酸盐缓冲液)溶出介质中提供至少70%的溶出度(例如使用FDA和/或EMEA立即释放型固体口服剂型试验指南)，例如75%-100%的溶出度、或85%-100%的溶出度、或95%-100%的溶出度；

[0058] 1.39.任何前述组合物,其中所述组合物是适合儿科使用的剂型(例如包含以游离碱当量计的约4-6mg的文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)),如长度、宽度或直径<8mm的片剂(例如,长度、宽度或直径是3-7mm,或宽度或直径是3-5mm,或宽度是3-4mm);

[0059] 1.40.任何前述组合物,其中所述组合物包含按重量计小于或等于0.50%的化合物A(例如如通过HPLC或UPLC测量的),例如按重量计小于或等于0.20%或按重量计小于或等于0.10%的化合物A;

[0060] 1.41.任何前述组合物,其中所述组合物包含按重量计0.001%-0.10%、或按重量计0.01%-0.10%的化合物A(例如如通过HPLC或UPLC测量的);

[0061] 1.42.任何前述组合物,其中所述组合物包含未指定的降解产物,所述未指定的降解产物的量单独地是按重量计不超过0.20%(例如如通过HPLC或UPLC测量的),例如所述量单独地是按重量计不超过0.10%;

[0062] 1.43.任何前述组合物,其中所述组合物包括合起来按重量计不超过1.5%的总降解产物(包括化合物A)。

[0063] 1.44.任何前述组合物,其中例如基于HPLC或UPLC测定以监测化合物A和未指定的降解产物的形成,所述组合物在至少6个月、或12个月、或18个月、24个月、或36个月的时间段内是化学和/或物理稳定的。

[0064] 1.45.根据组合物1.44的组合物,其中所述组合物包含按重量计小于或等于0.50%,如按重量计小于或等于0.20%、或按重量计小于或等于0.10%的化合物A(例如如通过HPLC或UPLC测量的),其持续至少6个月、或12个月、或18个月、24个月、或36个月(例如当在30℃和65%相对湿度下储存时)的时间段;

[0065] 1.46.任何前述组合物,但组合物1.17或1.27除外,其中所述组合物是咀嚼片(例如,咀嚼困难指数小于0.6Nm、或小于0.5Nm、或小于0.4Nm、或小于0.2Nm的片剂),例如,如Gupta等人,"An index for evaluating difficulty of Chewing Index for chewable tablets"Drug Develop.&Indus.Pharmacy,41:2,239-243(2015)中所述,任选地,其中所述咀嚼片也可以整片吞服(例如,如对于经典片剂);

[0066] 1.47.组合物1.46,其中所述组合物是咀嚼片,其具有以游离碱当量计的约4mg或约6mg文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)以及小于0.2Nm的咀嚼困难指数;或

[0067] 1.48.组合物1.46,其中所述组合物是咀嚼片,其包含以游离碱当量计的约15mg文鲁司他(例如苹果酸文鲁司他)以及小于0.5Nm的咀嚼困难指数。

[0068] 在一些实施方案中,粘合剂可包括以下中的一种或多种:羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、交联聚乙烯吡咯烷酮(交联聚维酮)、聚乙烯醇、阿拉伯胶粉、明胶、普鲁兰多糖等。

[0069] 在一些实施方案中,崩解剂可包括以下中的一种或多种:羧甲纤维素钙、交联羧甲纤维素钠、羧甲淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮(交联聚维酮)、羟丙基纤维素、琼脂粉等。

[0070] 在一些实施方案中,本公开文本的药物组合物还包含适当量的调味剂、润滑剂、染色剂等,或通常用于制备盖仑配制品(galenic formulation)的各种添加剂。对于胶囊剂型,此类添加剂中的任一种都可包含在胶囊壳中,或胶囊内,或二者。如果包含在胶囊中,此类添加剂可并入包含所述文鲁司他的颗粒、小丸或粉末材料中,或者此类添加剂可包含在与包含文鲁司他的颗粒、小丸或粉末分开的颗粒、小丸或粉末材料中。

[0071] 在一些实施方案中，润滑剂可包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等。在一些实施方案中，染色剂可包括食品色素，如食品黄5号、食品红2号、食品蓝2号、食品色淀、二氧化钛、三氧化二铁等。

[0072] 片剂可以是圆形、正方形、长方形、球形、椭圆形、扁圆形、卵形或任何其他合适的形状，包括胶囊状(即，囊片)。可以任选地为了便于切割对片剂进行刻痕，并且可以任选地对片剂进行雕刻。

[0073] 硬壳胶囊是两片由固体材料制成的凝胶包封。所述胶囊壳由两个一半的胶囊壳组成，即外部的一半和内部的一半，当连接和密封时，这两个一半为包含于其中的固体材料形成安全的外壳。胶囊内的活性药物成分，例如文鲁司他，可以作为粉末被包含，或者作为一个或多个颗粒或小丸被包含。此类颗粒或小丸可以通过任何合适的手段制造，包括滚压。

[0074] 当作为活性药物成分被(API)包装时，本公开文本的组合物通常作为粉末(细或粗)提供，并包装在无菌容器如袋或桶内。

[0075] 在一些实施方案中，染色剂可用于使产品外观均匀和/或保护任何对光敏感的成分。合适的染色剂包括美国食品和药物管理局批准的所有颜料、染料和色淀(例如，FD&C着色剂)，包括但不限于FD&C黄6号、FD&C蓝1号、FD&C红3号、黑氧化铁、红氧化铁、二氧化钛或其任何组合。对于胶囊，染色剂可被包含在胶囊壳内，胶囊填充物内，或二者内。

[0076] 在一些实施方案中，甜味剂可用于掩盖不舒适的味道或实现所需的味道。甜味剂的例子是葡萄糖、山梨醇、甘油、三氯蔗糖、乙酰磺胺酸钾、阿斯巴甜、纽甜、爱德万甜、糖精和新橙皮苷二氢查尔酮。可通过添加一种或多种调味物质进一步优化味道。合适的调味物质是水果调味剂，如樱桃、覆盆子、黑醋栗、柠檬、杏或草莓调味剂或其他调味剂，如甘草、茴芹、薄荷、焦糖和蜜饯百果(tutti frutti)。

[0077] 本公开文本的组合物可以通过以下方法制备：使用机器如滚压机将处于游离碱或药学上可接受的盐形式的文鲁司他和一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如粘合剂(可进一步包含崩解剂))进行干法制粒；将崩解剂(可进一步包含润滑剂)与颗粒共混；并且然后进行胶囊化以形成胶囊或压制以形成片剂。

[0078] 合适的文鲁司他形式包括游离碱形式(包括其无定形固体分散体)，药学上可接受的盐形式(包括其晶体形式)，以及药学上可接受的共晶体形式。除非另有说明，否则术语“药学上可接受的盐”包括文鲁司他与任何药学上可接受的酸(如布朗斯台德酸)以所述酸的结构允许的任何摩尔比得到的酸加成盐。在一些实施方案中，所述盐是结晶固体(例如盐晶体)。在一种实施方案中，文鲁司他的结晶盐形式是如在例如US 2016/0039805中披露(其所述内容特此通过引用以其整体并入)的，特别参考该文件的段落[0005]至[0010]和图1的苹果酸盐晶型A。

[0079] 在第二方面，本公开文本提供了用于制造组合物1，或1.1-1.48中的任一项的方法(方法1)，其中所述方法包括以下步骤：

[0080] (a)筛分每种成分(例如，分别地)；

[0081] (b)将处于游离碱或药学上可接受的盐形式(例如苹果酸盐形式)的文鲁司他与稀释剂/填充剂(例如甘露醇)进行组合，并且任选地与助流剂(例如二氧化硅)、润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)、任何色素或调味剂、或任何其他赋形剂、或其组合相组合；

[0082] (c)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化(例如干法制粒)；

[0083] (d)任选地过滤(例如筛选)产生的混合物;

[0084] (e)向混合物中添加至少一种其他稀释剂或载体,如另外的稀释剂/填充剂(例如甘露醇)、崩解剂(例如交联聚维酮)、粘合剂(例如羟丙基纤维素)、润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)或任何其他赋形剂或它们的组合,其中,如果在步骤(b)中没有将润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠)与文鲁司他和稀释剂/填充剂组合,则向混合物中添加润滑剂(例如硬脂酸镁);

[0085] (f)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化(例如干法制粒);

[0086] (g)任选地过滤(例如筛选)产生的混合物;

[0087] (h)添加润滑剂(例如硬脂酸镁)和任何另外的赋形剂;

[0088] (i)将产生的混合物进行共混和/或研磨;

[0089] (j)任选地将产生的混合物进行粒化(例如干法制粒);

[0090] (k)任选地过滤(例如筛选)产生的混合物;

[0091] (l)将产生的物质进行封装,例如封装到硬壳胶囊中;或将产生的物质压制例如以形成片剂;

[0092] (m)任选地在胶囊、片剂或其他剂型上涂一种或多种包衣;以及

[0093] (n)任选地将产生的成品剂型进行包装,例如包装到铝箔泡罩包装内。

[0094] 在一些实施方案中,在进行到步骤(l)、(m)或(n)之前,必要时,对于在步骤(h)中添加的任何另外的赋形剂重复步骤(i)、(j)和/或(k)。

[0095] 在步骤(b)或步骤(c)中添加的润滑剂可以与在步骤(h)中添加的润滑剂相同或不同。在实施方案中,在步骤(b)中将润滑剂与文鲁司他和稀释剂/填充剂组合。

[0096] 在一些实施方案中,当组合物是固体片剂时,在步骤(b)中添加润滑剂(例如硬脂酰富马酸钠),并且所述润滑剂与步骤(h)中添加的润滑剂(例如硬脂酸镁)不同。优选地,当所述组合物是固体片剂时,如果在最终混合并压制以形成片剂之前,添加硬脂酸镁作为第二润滑剂,该润滑剂应被添加作为所添加的最后的赋形剂。在一些实施方案中,当所述组合物是胶囊时,在步骤(e)中添加润滑剂(例如硬脂酸镁的第一部分),并且所述润滑剂与在步骤(h)中添加的润滑剂(例如硬脂酸镁的剩余部分)相同。

[0097] 在一些实施方案中,所述方法包括以下步骤:

[0098] (a)筛分一种或多种成分(例如分别地),例如所有成分,或仅一些成分(例如筛分一半量的微晶纤维素、二氧化硅和润滑剂(硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠));

[0099] (b)将苹果酸文鲁司他与微晶纤维素(第一部分)、三氯蔗糖(如果有的话)、调味剂(如果有的话)和交联羧甲纤维素钠进行组合,任选地其中不提前筛分这些成分;

[0100] (c)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化(例如干法制粒);

[0101] (d)任选地将产生的混合物进行筛分;

[0102] (e)将微晶纤维素(第二部分)、二氧化硅、以及润滑剂(硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠)的第一部分(例如硬脂酸镁的第一部分,如按重量计占添加的总硬脂酸镁润滑剂的15%-50%或按重量计占20%-30%)添加到来自步骤(c)的混合物中,任选地其中将这些添加的成分从步骤(a)提前筛分;

[0103] (f)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化(例如干法制粒);

[0104] (h)将润滑剂的剩余部分(例如硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠,如硬脂酸镁的剩余部分-例如,按重量计占所添加的总硬脂酸镁润滑剂的50%-85%或按重量计占70%-

80%)进行筛分,和/或将其添加到来自步骤(f)的混合物中;

[0105] (i-j)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化(例如干法制粒);

[0106] (l)将产生的物质填充到硬胶囊(例如3号胶囊)中;以及

[0107] (n)任选地将产生的成品剂型进行包装,例如包装到聚合物薄膜泡罩包装(例如聚丙烯、聚氯乙烯、聚对苯二甲酸乙二醇酯和/或聚三氟氯乙烯)内。

[0108] 在一些实施方案中,所述方法包括以下步骤:

[0109] (a)将甘露醇(其第一部分)、二氧化硅、苹果酸文鲁司他、三氯蔗糖(如果有的话)、调味剂和硬脂酰富马酸钠中的每一种进行筛分(例如,分别地);

[0110] (b)将所述苹果酸文鲁司他和经筛分的甘露醇、二氧化硅、三氯蔗糖(如果有的话)、调味剂、和硬脂酰富马酸钠(例如,以提供包含按重量计2%-3%的硬脂酰富马酸钠的组合物的量)进行组合,任选地其中将每种成分依次筛入共同容器(例如罐或袋)中以将所述成分组合;

[0111] (c)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化(例如干法制粒);

[0112] (e)将甘露醇(第二部分)、低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮进行筛分,并且将这些筛分的成分添加到来自步骤(c)的混合物中;

[0113] (f)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化(例如干法制粒);

[0114] (h)将硬脂酸镁进行筛分并添加到来自步骤(f)的混合物中(例如,以提供包含按重量计0.1%-1%的硬脂酸镁的组合物的量);

[0115] (i-j)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化(例如干法制粒);

[0116] (l)将产生的物质压制以形成片剂;以及

[0117] (n)任选地将产生的成品剂型进行包装,例如包装到铝箔泡罩包装内。

[0118] 在一些实施方案中,所述方法任选地还包括一个或多个干法制粒步骤(例如滚压或击压),用于将固体颗粒的大小从粉末级增加到颗粒级。在一些实施方案中,一个或多个共混步骤还可包括使共混物通过滚压机,然后任选地研磨滚压机形成的带状物。在一些实施方案中,在任何干法制粒步骤之后都可以有一个共混步骤,以将产生的颗粒与一种或多种其他赋形剂(例如润滑剂)共混。

[0119] 在第三方面,本发明提供了通过本文所述的方法1或其任何实施方案制备或可制备的组合物。

[0120] 在第四方面,本公开文本提供了一种用于治疗或预防易于通过GCS抑制来治疗的疾病或障碍的方法(方法1),所述方法包括向有需要的患者施用有效量的药物组合物1或1.1-1.48中的任一项。

[0121] 在第五方面,本公开文本提供了一种药物组合物,例如组合物1或1.1-1.48中的任一项,其用于治疗或预防易于通过GCS抑制来治疗的疾病或障碍。

[0122] 在一些实施方案中,所述易于通过GCS抑制来治疗的疾病或障碍是溶酶体贮积症,如戈谢病2型或3型。在一些实施方案中,所述疾病或障碍选自多囊肾病(PKD)(尤其是常染色体显性遗传多囊肾病(ADPKD))、戈谢病、法布里病、阿尔茨海默病、帕金森病、巴尔得-别德尔综合征、朱伯特综合征、GM2、GM3,或US 2014/0255381、US 2015/0210681、US 2016/0039806、US 2016/0361301、US 2018/0036295、PCT/US2020/016588(公开为WO 2020/163337)、PCT/US2020/016440(公开为WO 2020/163244)、及PCT/US2020/016441(公开为WO

2020/163245)中披露的任何其他疾病或障碍,每个文献的内容特此通过引用以其整体并入。

[0123] 词语“治疗”(“treatment”和“treating”)应相应地理解为包括预防和治疗或改善疾病症状和/或治疗所述疾病的病因。在特定实施方案中,词语“治疗”(“treatment”和“treating”)是指预防或改善疾病的症状。

[0124] 术语“患者”可包括人类患者或非人类患者。

[0125] 合成文鲁司他及其盐和多晶型物的方法是本领域已知的,并且包括US 2016/0039805、US 2014/0255381、US 2015/0210681、US 2016/0039806、US 2016/0361301和US 2018/0036295中披露的方法,每个文献的内容特此通过引用以其整体并入。

[0126] 本发明化合物的非对映体的分离或纯化可通过本领域已知的常规方法实现,例如柱纯化、制备薄层色谱、制备HPLC、结晶、研磨、模拟移动床等。

[0127] 文鲁司他的药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法,通过含有碱性部分的游离碱化合物与合适的酸反应合成。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离碱形式与化学计算量的适当的酸在水中或在有机溶剂中或在水与有机溶剂的混合物中进行反应来制备;通常,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水性介质是优选的。

[0128] 实践本公开文本使用的剂量当然例如取决于如下而变化:要治疗的特定疾病或病症、所使用的特定活性化合物、施用方式、患者年龄(例如成人与儿童)、患者吞服口服剂型的能力、以及希望的疗法。除非另有说明,施用的活性化合物的量(无论是以游离碱还是盐形式施用)指或基于处于游离碱形式的化合物的量。

[0129] 为避免疑问,对数值范围的任何公开,例如“多至X”的量旨在包括数值上限X。因此,“多至60mg”的公开包括60mg。类似地,任何数值范围的公开也旨在包括数值下限,例如“A至”或“至少A”。因此,“5mg-50mg”或“至少5mg”的公开包括5mg。

[0130] 除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本公开文本所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的意义。尽管在本发明的实施和测试中可以使用任何相似于或等效于本文中所述那些的方法和材料,现在描述示例性方法、装置和材料。本文所引用的全部技术和专利公开通过引用以其整体并入本文。本文的任何内容都不应解释为承认本发明因在先发明而无权早于此类披露内容。

[0131] 所有数字名称,例如pH、温度、时间、浓度和分子量(包括范围),都是以0.1或1.0的增量变化((+)或(-))的近似值(在适当的时候)。应理解,尽管不总是明确说明,所有数字名称前面具有术语“约”。与任何数值有关的术语“约”表示在常规范围内关于该数值的可变性。例如,数值可以以±10%、±5%、±1.0%或±0.5%变化。还应理解,尽管不总是明确说明,本文描述的试剂仅是示例性的并且其等效物为本领域所知。

[0132] 如本文所用,如果一种物质的量以%描述,其旨在指代“按重量计%”,除非另有说明。

[0133] 如本文所用,短语“在治疗或预防……中”(如,短语“在治疗或预防疼痛”)意为等同于短语“在治疗或预防……的方法中”(如短语“在治疗或预防疼痛的方法中”)。

[0134] 除非上下文另有明确指示,如说明书和权利要求中所用,单数形式“一个/一种(a/an)”以及“所述(the)”包括复数指示物。例如,术语“细胞”包括多个细胞,包括其混合物。除非特别说明或在上下文中显而易见,如本文所用,术语“或”应理解为包含性的。术语“包括

(including)”在本文中用于意指短语“包括但不限于”并且可与其互换使用。

[0135] 如本文所用,术语“包含”(“comprising”或“comprises”)旨在表示组合物和方法包括所列举的要素,但不排除其他要素。当用于定义组合物和方法时,“基本上由……组成”应意指排除出于所述目的对组合具有任何重要意义的其他要素。因此,基本上由本文定义的要素组成的组合物将不排除来自分离和纯化方法的微量污染物和药学上可接受的载体,如磷酸盐缓冲盐水、防腐剂等。“由……组成”应意指排除比微量要素更多的其他成分以及用于施用本发明组合物的实质性方法步骤,或用以生产组合物或实现预期结果的方法步骤。由这些过渡术语中的每一个定义的实施方案都在本发明的范围内。本文中术语“包含”的使用旨在涵盖和公开“基本上由……组成”和“由……组成。”

[0136] 术语“受试者”、“个体”和“患者”在本文可互换使用,并且指代脊椎动物,如哺乳动物。哺乳动物包括但不限于鼠类、大鼠、兔、猿猴、牛类、羊类、猪类、犬类、猫类、家畜、运动动物、宠物、马类、灵长类动物和人类。在一个实施方案中,所述哺乳动物包括马、犬和猫。在一个实施方案中,所述哺乳动物是人类。

[0137] 疾病的“治疗”(“treating”或“treatment”)包括:(1)抑制所述疾病,即阻止或减少疾病或其临床症状的发展;和/或(2)缓解所述疾病,即使得疾病或其临床症状消退。

[0138] 疾病的“预防”(“preventing”或“prevention”)包括使可能易患所述疾病但尚未经历或表现出所述疾病的症状的患者不出现所述疾病的临床症状。

[0139] 术语“患病”在其涉及术语“治疗”时,指代已被诊断患有所述疾病的患者或个体。术语“患病”在其涉及术语“预防”时,指代易患所述疾病的患者或个体。患者也可能因为其家族世系的疾病史或因为存在与所述疾病相关的基因突变而称为“有患病风险”。有患病风险的患者尚未出现所述疾病的特征性病变的全部或部分。

[0140] “有效量”或“治疗有效量”指足以实现有益或预期结果的量。可以将有效量以一次或多次施用、应用或给药来施用。与本定义一致,如本文所用,术语“治疗有效量”指足以治疗(例如,改善)与本文所公开的疾病或障碍相关的一种或多种症状的量。

[0141] 如本文所用,术语“药学上可接受的赋形剂”涵盖标准药学赋形剂中的任一种,包括稀释剂和载体,以使得能将处于游离碱或药学上可接受的盐形式(如苹果酸盐)的文鲁司他配制用于在药物制剂中使用。

[0142] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”意指本文公开的化合物的药学上可接受的酸加成盐或药学上可接受的碱加成盐,其可被施用而不产生任何一种或多种实质性的不希望的生物效应,或不产生与药物组合物可能包含的任何其他组分的任何一种或多种有害相互作用。

[0143] 文鲁司他是一种具有(S)立体化学取向的手性(例如光学活性)化合物。优选地,(S)-异构体以至少约5%、10%、25%、40%、70%、80%、90%、95%、97%、98%或99%,例如约100%的对映体过量存在。

[0144] 如本文全文所用,除非另有规定,否则词语“文鲁司他”意指处于游离碱形式或任何药学上可接受的盐形式的文鲁司他。

[0145] 同位素标记的化合物也在本公开文本的范围内。如本文所用,“同位素标记的化合物”指代文鲁司他,包括其药用盐(如本文所述),其中一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中常见的原子质量或质量数不同的原子替代。可以掺入本文公开的化合物中的同

位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，如对应地为$^{2}H$、$^{3}H$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{18}O$、$^{17}O$、$^{31}P$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{18}F$和$^{36}Cl$。

[0146] 本文所提及或引用的参考著作、专利、专利申请、科学文献及其他印刷出版物特此通过引用以其整体并入。

[0147] 如本领域的技术人员所理解，在不偏离本发明精神的情况下，可以对本发明的优选实施方案作出大量的更改和修改。预期所有此类变更均落入本发明的范围内。

[0148] 实施例

[0149] 文鲁司他及其盐形式，包括苹果酸文鲁司他，均可根据WO 2012/129084、WO 2014/151291、WO 2014/152215、U.S.9,126,993、U.S.9,518,049、U.S.9,682,975、U.S.10,065,949和U.S.10,604,518中描述的程序制备，每个文献的内容特此通过引用以其整体并入。特别地，可以对如U.S.9,518,049的实施例1和实施例2中所述的苹果酸文鲁司他晶型A的制备进行参考。

[0150] 实施例1：传统的胶囊和片剂配制品

[0151] 苹果酸文鲁司他是BCS 1类原料药。在其晶型A中，其高度溶于水(>50mg/mL)和pH从1.2到6.8的水性缓冲液(至少10mg/mL)中。需要配制一种立即释放型固体口服剂型。开发了改进的干法制粒制造方法，用于制备4mg和15mg硬壳胶囊，以及4mg、6mg和15mg片剂。

[0152] 硬胶囊的开发

[0153] 初批硬胶囊是基于以下配制来制备的：

[0154]

| 胶囊配制品A | | |
|---|---|---|
| 成分 | 4 mg胶囊（Wt.%） | 15 mg胶囊（Wt.%） |
| 苹果酸文鲁司他 | 5.4%（5.38 mg） | 20.2%（20.16 mg） |
| 微晶纤维素（稀释剂） | Q.S.（约90%） | Q.S.（约76%） |
| 交联羧甲纤维素钠（崩解剂） | 3.0% | 3.0% |
| 胶态二氧化硅(助流剂) | 0.2% | 0.2% |
| 硬脂酰富马酸钠（润滑剂） | 1.0% | 1.0% |
| 胶囊填充物质量 | 100 mg | 100 mg |
| 胶囊大小 | 3号 | 3号 |

[0155] 根据以下步骤制备胶囊配制品A：(a)将所有组分单独地用1.2mm筛网进行筛分；(b)将微晶纤维素的大约一半、苹果酸文鲁司他和交联羧甲纤维素钠进行组合，并在滚筒式共混机中以10rpm共混10分钟；(c)将剩余的微晶纤维素、二氧化硅、以及硬脂酰富马酸钠的大约一半添加到来自步骤(b)的共混物中，并且将混合物以10rpm滚动共混15分钟；(d)使得来自步骤(c)的混合物通过具有回转集成式磨的滚压机；(e)将剩余的硬脂酰富马酸钠添加到来自步骤(d)的颗粒共混物中，并且将混合物以10rpm滚动共混5分钟，并且(f)将混合物

填充到3号不透明的硬胶囊中，以使每个胶囊的填充重量达到100mg。

[0156] 发现胶囊配制品A在物理和化学上稳定，并且满足所有其他规格。然而，在用共混的最终原料药填充硬壳胶囊时，观察到共混物与胶囊填充机械之间出现某种程度的不良粘附。因此，根据以下配制，开发了改进的胶囊配制品B：

[0157]

| 胶囊配制品B | |
|---|---|
| 成分 | 15 mg胶囊（Wt.%） |
| 苹果酸文鲁司他 | 12.2%（20.16 mg） |
| 微晶纤维素（稀释剂） | Q.S.（约83%） |
| 交联羧甲纤维素钠（崩解剂） | 3.0% |

[0158]

| | |
|---|---|
| 胶态二氧化硅(助流剂) | 0.2% |
| 硬脂酸镁（润滑剂） | 2.0% |
| 胶囊填充物质量 | 165 mg |
| 胶囊大小 | 3号 |

[0159] 根据以下步骤制备胶囊配制品B：(a)将微晶纤维素的大约一半、苹果酸文鲁司他和交联羧甲纤维素钠进行组合，并在滚筒式共混机中以10rpm共混10分钟；(b)将产生的混合物在具有1.2mm筛网的旋转磨机中进行筛分；(c)将剩余的微晶纤维素、二氧化硅、以及硬脂酸镁的大约一半在具有1.2mm筛网的旋转磨机中进行筛分，并且然后将其添加到来自步骤(b)的共混物中；(d)将所述混合物以10rpm滚动共混15分钟；(e)使得来自步骤(d)的共混物通过具有回转集成式磨的滚压机；(f)将剩余的硬脂酸镁用1.0mm筛网进行筛分，然后将其添加到来自步骤(e)的颗粒共混物中，并且将混合物以10rpm滚动共混5分钟；并且(g)将混合物填充到3号不透明的硬胶囊中，使每个胶囊的填充重量达到165mg。

[0160] 该改进的配制品使用2.0％硬脂酸镁代替1.0％硬脂酰富马酸钠作为润滑剂，并且使用更大的单胶囊总填充质量，其中相应地活性成分浓度更低，稀释剂浓度更高。

[0161] 在标准条件(500mL介质；使用桨式装置在37℃下以50rpm搅拌60分钟)下，比较了根据胶囊配制品A和B的15mg胶囊的溶出曲线。使用了三种溶出介质：(1)pH 1.2的HCl水溶液；(2)pH 4.5的醋酸盐缓冲水溶液；以及(3)pH6.8的磷酸盐缓冲水溶液。0-50分钟的溶出百分比结果示于下表中(平均值，n＝12，溶出％)：

[0162]

| HCl水溶液（pH 1.2） | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| A | 83.6 | 86.6 | 88.8 | 90.6 | 92.0 | 93.1 | 94.1 | 95.0 | 95.8 | 96.4 | 97.0 | 97.4 |
| B | 85.2 | 88.2 | 90.5 | 92.0 | 93.2 | 94.0 | 94.8 | 95.4 | 95.8 | 96.2 | 96.6 | 96.9 |
| 醋酸盐水溶液（pH 4.5） | | | | | | | | | | | | |
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| A | 92.2 | 94.3 | 95.8 | 96.7 | 97.5 | 98.1 | 98.7 | 99.2 | 99.5 | 99.9 | 100 | 100 |
| B | 82.6 | 88.3 | 90.6 | 92.1 | 93.3 | 84.2 | 95.0 | 95.6 | 96.2 | 96.7 | 97.1 | 97.6 |

[0163]

| 磷酸盐水溶液（pH 6.8） | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| A | 83.3 | 87.4 | 89.4 | 90.9 | 92.2 | 93.2 | 94.1 | 94.9 | 95.5 | 96.0 | 96.5 | 97.0 |
| B | 83.8 | 89.5 | 91.3 | 92.6 | 93.6 | 94.3 | 94.9 | 95.4 | 95.9 | 96.3 | 96.6 | 96.9 |

[0164] 片剂的开发

[0165] 片剂的要求如下：物理和化学稳定性(即成分之间的相容性)，适合直接压成片剂，符合美国FDA的咀嚼性、适口性、快速崩解性(适合作为立即释放型药物物质)、适当的抗破碎性和适当的易碎性要求。

[0166] 基于以下所选赋形剂进行片剂开发：

[0167]

| | |
|---|---|
| 稀释剂/填充剂 | 甘露醇（Pearlitol 100SD或Parteck M100）<br>微晶纤维素（Avicel PH102） |
| 润滑剂 | 硬脂酰富马酸钠（Pruv）<br>硬脂酸镁（Hyqual） |
| 崩解剂 | 交联羧甲纤维素钠（Ac-Di-Sol）<br>交联聚维酮A型（Kollidon CL）<br>交联聚维酮B型（Polyplasdone XL）<br>交联聚维酮C型（Polyplasdone XL-10） |
| 粘合剂 | 聚维酮K25（Kollidon 25）<br>乙基纤维素（Aqualon T10）<br>低取代羟丙基纤维素（“L-HPC”；NBD22） |
| 助流剂 | 胶态无定形二氧化硅（HDK N20 Pharma） |
| 甜味剂 | 三氯蔗糖<br>甜味调节剂（含乙酰磺胺酸钾E950（46.7%）和天然调味剂的混合物） |
| 调味剂 | 杏味剂 |

[0168] 制备了多种配制品，其将上述赋形剂(每类至少一种)的选择以不同的比率进行组合。测试的配制品如下(所有值均以按重量计%表示，并保留小数点后0位或1位)：

[0169]

| 编号: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 苹果酸文鲁司他 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 | 13 |
| Pearlitol | 65 | 65 | 72 | 70 | 72 | 74 | | | 70 | 70 | | | | |
| Parteck | | | | | | | 72 | 70 | | | 70 | 60 | 74 | 70 |
| Avicel | | | | | | | | | | | | 10 | | |
| Ac-Di-Sol | 8 | | | | | | | | | | | | | |
| Kollidon CL | | 8 | 8 | 8 | | 8 | 8 | | | 8 | | 8 | 4 | 8 |
| Poly.XL | | | | | | | | | | | 8 | | | |
| Poly.XL-10 | | | | | 8 | | | 8 | 8 | | | | | |
| 聚维酮 | 10 | 10 | 3 | | | 3 | 3 | | | | | | | |
| L-HPC | | | | 5 | | | | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Aqualon T10 | | | | | 3 | | | | | | | | | |
| Pruv | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| Hyqual | | | | | | 0.8 | | | | | | | | |
| 二氧化硅 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

[0170] 发现微晶纤维素作为稀释剂倾向于产生具有高粘度的配制品。当使用甘露醇作为稀释剂时,所述片剂在被咀嚼时提供了良好的口感。

[0171] 虽然发现崩解剂中的每一种的使用都是成功的,但意外地发现,交联聚维酮A型(Kollidon CL)的崩解时间比其他崩解剂更快。进一步发现使用8%交联聚维酮的崩解比4%交联聚维酮更快。

[0172] 虽然发现粘合剂中的每一种都提供了可接受的配制品,但意外地发现,使用低取代HPC(羟丙基纤维素)可以更好地控制总体片剂硬度。HPC的高溶胀速度也有助于快速崩解。此外,聚维酮没有被保留,因为发现使用聚维酮会产生在老化过程中逐渐变硬的片剂。

[0173] 关于润滑剂的选择,第一轮测试提示不可以使用硬脂酸镁(Hyqual),取而代之使用硬脂酰富马酸钠(Pruv)进行大部分测试。与硬脂酸镁在硬胶囊配制品中的有效使用相比,发现具有硬脂酸镁作为润滑剂的片剂批次在压片过程中会造成过度的粘附。

[0174] 然而,在与其他赋形剂的单个第一混合步骤中将润滑剂添加到组合物中进行这些初步实验。配方和制造方法的进一步开发意外地揭示,通过在第一混合步骤中使用硬脂酰富马酸钠润滑剂,然后在后面的混合步骤中就在压片之前添加硬脂酸镁润滑剂,可以获得更好的结果。意外地发现早期引入硬脂酸镁会干扰其他赋形剂的混合。然而,同样意外地,从第一混合步骤清除硬脂酰富马酸钠导致压片过程中共混物的同质性有些较差和另外的困难。发现在第一混合步骤中包含硬脂酰富马酸钠(“内相”)和在第三混合步骤或最后一个

混合步骤中包含硬脂酸镁(“外相”)可以得到最优的压片方法,其中在压片过程中的混合同质性高且粘附性最小。

[0175] 下表包括所研究的另外的配制品,其包含在通过直接压制形成片剂之前,在内相中引入的0%硬脂酰富马酸钠(以及在外相中引入的0%硬脂酰富马酸钠)以及在外相中引入的不同水平的硬脂酸镁(0%、0.5%和1%硬脂酸镁)。

[0176]

| 编号: | 15 | 16 | 17 |
|---|---|---|---|
| 苹果酸文鲁司他 | 13.5 | 13.4 | 13.4 |
| Pearlitol | | | |
| Parteck | 69.4 | 69.1 | 68.7 |
| Avicel | | | |
| Ac-Di-Sol | | | |
| Kollidon CL | 8.0 | 8.0 | 7.9 |
| Poly.XL | | | |
| Poly.XL-10 | | | |
| 聚维酮 | | | |
| L-HPC | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Aqualon T10 | | | |
| Pruv | | | |
| Hyqual | | 0.5 | 1.0 |
| 二氧化硅 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 杏味粉 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

[0177]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 三氯蔗糖粉 | 2.01 | 2.0 | 2.0 |

[0178] 根据以下步骤制备配制品15至17:(a)将甘露醇的大约一半至三分之二、苹果酸文鲁司他、调味剂(杏味)、以及甜味剂(三氯蔗糖)和二氧化硅用610mm筛网进行筛分;(b)将经筛分的组分组合并在滚筒式共混机中以10rpm共混14分钟;(c)将剩余的甘露醇、低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮进行筛分,然后添加到来自步骤(b)的共混物中;(d)将产生的混合物以10rpm滚动共混14分钟;(e)用500mm筛网将硬脂酸镁(如果有的话)进行筛分,然后添加到来自步骤(d)的共混物中;(f)将混合物在滚筒式共混机中以34rpm共混5分钟;并且(g)将混合物压制以形成150mg片剂(总重量)。

[0179] 发现配制品15至17中的每一种展现可接受的流动特性,使其适合使用Fette 102i旋转式压片机(配备7mm冲头(”7R7”))直接压制,以形成15mg(游离碱当量)片剂。然而,发现配制品15在同质性方面不符合要求。在配制品16(含有0.5%硬脂酸镁)的压片过程中,压片

机的推片力达到其极限(表明粘附),并且在低压片力下进行封盖。与含有在内相中引入的2.5%硬脂酰富马酸钠和在外相中引入的0.5%硬脂酸镁的配制品相比,在配制品17(含有1%硬脂酸镁)的压片过程中也需要压片过程中明显更高的推片力。这些结果强调了改进的性能与在内相中引入的硬脂酰富马酸钠和在外相中引入的硬脂酸镁的组合的存在相关。

[0180] 下表包括所研究的另外的配制品,其包含在通过直接压制形成片剂之前,在内相中引入的2.5%硬脂酰富马酸钠以及在外相中另外引入的不同水平的硬脂酸镁(0%、0.5%和1%硬脂酸镁)。

[0181]

| 编号: | 18 | 19 | 20 |
|---|---|---|---|
| 苹果酸文鲁司他 | 13.4 | 13.4 | 13.3 |
| Pearlitol | | | |
| Parteck | 68.1 | 67.7 | 67.4 |
| Avicel | | | |
| Ac-Di-Sol | | | |
| Kollidon CL | 8.0 | 7.9 | 8.0 |
| Poly.XL | | | |
| Poly.XL-10 | | | |

[0182]

| 聚维酮 | | | |
|---|---|---|---|
| L-HPC | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Aqualon T10 | | | |
| Pruv | 2.5 | 2.5 | 2.5 |
| Hyqual | | 0.5 | 1.0 |
| 二氧化硅 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 杏味粉 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 甜味调节剂* | 1.0 | 1.0 | 1.0 |

[0183] *含乙酰磺胺酸钾E950(46.7%)和天然调味剂的混合物

[0184] 根据以下步骤制备配制品18至20:(a)将甘露醇的大约一半至三分之二、苹果酸文鲁司他、调味剂(杏味)、甜味剂、二氧化硅和硬脂酰富马酸钠用610-813mm筛网进行筛分;(b)将经筛分的组分组合并在滚筒式共混机中以10rpm共混14分钟;(c)将剩余的甘露醇、低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮进行筛分,然后添加到来自步骤(b)的共混物中;(d)将产生的混合物以10rpm滚动共混14分钟;(e)用500mm筛网将硬脂酸镁进行筛分,然后添加到来自步骤(d)的共混物中;(f)将混合物以10rpm滚动共混15分钟;并且(g)将混合物压制以形成150mg片剂(总重量)。

[0185] 将配制品18至20中的每一种使用Stylcam压实模拟器(配备7mm冲床("7R7"))进行压制,以形成15mg(游离碱当量)片剂。对于配制品18,由于没有在外相期间引入硬脂酸镁,导致在压片过程中需要更高的推片力,而在外相中引入的0.5%-1%硬脂酸镁的存在可以使推片力大幅降低,如附图1所示。与配制品18相比,配制品19和20还展现出大幅更低的质量变化性。图1还显示配制品19和20(分别包含在外相中引入的0.5%和1%硬脂酸镁)得到了非常相似的结果,表明在浓度小于1%的情况下,可以得到与硬脂酸镁的存在相关的全部益处。

[0186] 下表包括所研究的又另外的配制品,其包含在通过直接压制形成片剂之前,在内相中引入的1.5%硬脂酰富马酸钠以及在外相中另外引入的0.5%硬脂酸镁。

[0187]

| 编号: | 21 |
|---|---|
| 苹果酸文鲁司他 | 13.6 |
| Pearlitol | |

[0188]

| | |
|---|---|
| Parteck | 67.4 |
| Avicel | |
| Ac-Di-Sol | |
| Kollidon CL | 8.0 |
| Poly.XL | |
| Poly.XL-10 | |
| 聚维酮 | |
| L-HPC | 5.0 |
| Aqualon T10 | |
| Pruv | 1.5 |
| Hyqual | 0.5 |
| 二氧化硅 | 1.0 |
| 杏味粉 | 1.0 |
| 三氯蔗糖粉 | 2.0 |

[0189] 根据以下步骤制备配制品21:(a)将甘露醇的大约一半至三分之二、苹果酸文鲁司他、调味剂(杏味)、甜味剂、二氧化硅和硬脂酰富马酸钠用610-813mm筛网进行筛分;(b)将经筛分的组分组合并在滚筒式共混机中以10rpm共混14分钟;(c)将剩余的甘露醇、低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮进行筛分,然后添加到来自步骤(b)的共混物中;(d)将产生的混合物以10rpm滚动共混14分钟;(e)用500mm筛网将硬脂酸镁进行筛分,然后添加到来自步骤(d)的共混物中;(f)将混合物以34rpm滚动共混5分钟;并且(g)将混合物压制以形成20mg

片剂(总重量)。

[0190] 将配制品21使用Fette 102i旋转式压片机(配备3.2mm冲头("3.2R4"))进行压制,以形成2mg(游离碱当量)片剂,发现其在压片过程中具有可接受的推片力。然而,与包含在内相中引入的2.5%硬脂酰富马酸钠(与1.5%相反)和在外相中引入的相同量的硬脂酸镁(0.5%)的可比配制品相比,发现配制品21在压片过程中需要略高的推片力(基于与较高剂量片剂的归一化值的比较)。因此,使用在内相中引入的较高硬脂酰富马酸钠含量(2.5%)被认为在降低在压片过程中实现可接受推片力所需的硬脂酸镁的量的方面是最佳的,从而避免粘附问题,同时也可以避免在增加外相中的硬脂酸镁润滑时观察到的片剂崩解时间的任何不必要增加。

[0191] 相应地,发现最佳片剂组合物是:

[0192]

| 片剂配制品A-1 | |
|---|---|
| 成分 | 15 mg(游离碱当量)<br>片剂(Wt.%) |
| 苹果酸文鲁司他 | 13.4%(20.16 mg) |
| 甘露醇 | Q.S. |
| 交联聚维酮(A型) | 8.0% |
| 低取代HPC | 5.0% |
| 胶态二氧化硅 | 1.0% |
| 硬脂酰富马酸钠 | 2.5% |
| 硬脂酸镁 | 0.5% |
| 调味剂 | 1.0% |
| 甜味剂 | 2.0% |
| 片剂重量 | 150 mg |

[0193]

| 片剂配制品A-2 | |
|---|---|
| 成分 | 15 mg（游离碱当量）<br>片剂（Wt. %） |
| 苹果酸文鲁司他 | 13.4%（20.16 mg） |
| 甘露醇 | Q.S. |
| 交联聚维酮（A型） | 8.0% |
| 低取代HPC | 5.0% |
| 胶态二氧化硅 | 1.0% |
| 硬脂酰富马酸钠 | 2.5% |
| 硬脂酸镁 | 0.5% |
| 调味剂 | 1.0% |
| 甜味剂 | 1.0% |
| 片剂重量 | 150 mg |

[0194]

| 片剂配制品A-3 |
|---|

[0195]

| 成分 | 15 mg（游离碱当量）<br>片剂（Wt. %） |
|---|---|
| 苹果酸文鲁司他 | 13.4%（20.16 mg） |
| 甘露醇 | Q.S. |
| 交联聚维酮（A型） | 8.0% |
| 低取代HPC | 5.0% |
| 胶态二氧化硅 | 1.0% |
| 硬脂酰富马酸钠 | 2.5% |
| 硬脂酸镁 | 0.5% |
| 调味剂 | 1.0% |
| 甜味剂 | 0% |
| 片剂重量 | 150 mg |

[0196] 根据以下步骤制备片剂配制品A(A-1、A-2和A-3)：(a)将甘露醇的大约一半至三分之二、苹果酸文鲁司他、调味剂(杏味)、甜味剂(三氯蔗糖，如果有的话)、二氧化硅和硬脂酰富马酸钠用710-1140μm筛网进行筛分；(b)将经筛分的组分组合并在滚筒式共混机中共混；

(c)将剩余的甘露醇、低取代羟丙基纤维素和交联聚维酮进行筛分，然后添加到来自步骤(b)的共混物中；(d)将得到的混合物以7rpm滚动共混20分钟；(e)将硬脂酸镁用500μm筛网进行筛分，然后添加到来自步骤(d)的共混物中；(f)将混合物以7rpm滚动共混3分钟；并且(g)将混合物压制以形成150mg片剂。

[0197] 为了形成4mg、6mg、和15mg片剂(游离碱当量)，其分别对应于40mg、60mg、和150mg的总片剂重量，根据需要使用适当的配制量(在组成方面同位相似)。4mg片剂是圆形，直径是4.5mm。6mg片剂是椭圆形，尺寸是3.8×7mm。15mg片剂是圆形，直径是7mm。重要的是，由于所有片剂的尺寸都小于8mm，因此片剂对吞咽困难的患者有效。因为有吞咽困难的患者可能更喜欢咀嚼片剂，所以将片剂各自针对包括味道、口感和硬度在内的有效咀嚼性来配制。发现4mg、6mg和15mg片剂的咀嚼困难指数均小于0.6Nm，其被该患者群体认为满意。根据片剂配方A的15mg片剂的咀嚼困难指数小于0.5Nm，而4mg和6mg片剂的咀嚼困难指数小于0.2Nm。

[0198] 如前一节所述进行溶出度测试。对于根据片剂配制品A-1制备的片剂，获得了以下结果(平均值，n＝12，溶出%)：

[0199]

| HCl水溶液（pH 1.2） | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| 片剂A-1 | 99.3 | 98.3 | 98.2 | 98.2 | 98.1 | 98.1 | 98.1 | 98.2 | 98.2 | 98.3 | 98.4 | 98.2 |
| 醋酸盐水溶液（pH 4.5） | | | | | | | | | | | | |
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| 片剂A-1 | 97.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 96.0 | 95.9 | 95.9 | 95.9 |
| 磷酸盐水溶液（pH 6.8） | | | | | | | | | | | | |
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| 片剂A-1 | 91.1 | 94.1 | 94.6 | 94.7 | 94.8 | 94.7 | 95.0 | 95.1 | 95.0 | 95.0 | 94.9 | 95.0 |

[0200] 结果显示，根据片剂配制品A-1的片剂在宽pH范围内经历快速溶出。预期片剂配制品A-2和A-3的特性相同。对片剂配制品A-3进行了溶出度研究，并获得了以下结果：

[0201]

| HCl水溶液（pH 1.2）（n=12） | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | | | |
| 片剂A-3 | 96.0 | 96.2 | 96.3 | 96.2 | 96.2 | 96.1 | 96.6 | 96.7 | 96.5 | | | |
| 醋酸盐水溶液（pH 4.5） | | | | | | | | | | | | |
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| 片剂A-3 | 96.7 | 97.7 | 98.2 | 98.2 | 98.2 | 98.2 | 98.3 | 98.4 | 98.3 | 98.2 | 98.4 | 98.3 |
| 磷酸盐水溶液（pH 6.8） | | | | | | | | | | | | |
| 时间（min）： | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 |
| 片剂A-3 | 94.6 | 96.7 | 97.6 | 97.8 | 97.9 | 97.8 | 97.8 | 97.8 | 97.8 | 97.8 | 97.8 | 97.8 |

[0202] 对于因吞咽困难而咀嚼片剂的患者，适口性是一个重要的问题。苹果酸文鲁司他是一种苦味物质，因此必须掩盖这种味道以确保患者依从性。

[0203] 最初开发了根据含有2％三氯蔗糖作为甜味剂和1％杏味剂的片剂配制品A-1的片剂。然后，用最高强度(15mg)在12名健康成人志愿者中进行了一项适口性研究。他们测试了具有不同百分比的杏味剂(0％-1％)和作为甜味剂的三氯蔗糖(1％-2％)的五种不同文鲁司他咀嚼片配制品与不含杏味剂或甜味剂的对照配制品相比的感官特征。结果证明了对风味有积极作用，并且三氯蔗糖甜味剂的影响非常有限(即，来自1％-2％甜味剂的味道是可比的)。从包括1％杏味剂和1％三氯蔗糖的情况下(片剂配制品A-2)获得的结果显现最佳。

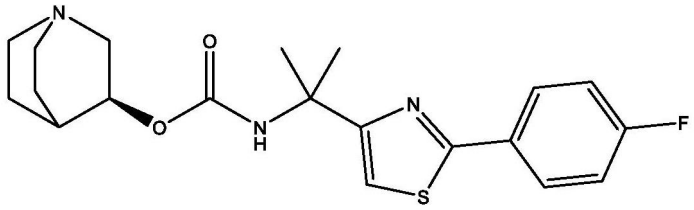
[0204] 配制品开发中的一个重要考虑因素是活性成分的化学稳定性。用C18Acquity CSH Waters固定相和水/乙腈(0.1％v/v TFA)流动相(0.4mL/min)，使用反相梯度洗脱进行UPLC分析。满意的结果要求主要文鲁司他降解产物，即N氧化物(式A的化合物)通过UPLC测得以小于或等于0.50％存在，其他个别未指定的降解产物相当于不超过0.20％，并且总降解产物总体上相当于不超过1.5％(包括N氧化物)。对成品15mg片剂的分析表明，N氧化物是检测不到的，并且不存在任何多于0.10％的未指定的降解产物。

[0205] 然后，用根据具有1wt.％杏味剂和2wt.％三氯蔗糖的片剂配方A-1的配方，对4mg、6mg、和15mg剂量的片剂进行稳定性研究。在30℃和65％相对湿度下对稳定性进行了经最多18个月的评估，并且在40℃和75％相对湿度下对稳定性进行了最多6个月的评估。对包括UPLC测定(包括降解产物)、溶出曲线、含水量、崩解性、抗粉碎/破碎性和微生物检查在内的所有关键参数均获得了满意的结果。

[0206] 然而，出人意料地发现，用另外的甘露醇稀释剂(甘露醇是一种微甜的糖醇)替代三氯蔗糖提供了足够的咀嚼适口性。因此，通过比较上述适口性研究期间评价的配方，可预期杏味剂产生的积极作用应该足以弥补配制品中三氯蔗糖的缺失。

[0207] 本公开文本还提供了根据下列条款的组合物、其制造方法和治疗方法：

[0208] 1.一种口服药物组合物，其包含

[0209] 

[0210] 处于游离碱或药学上可接受的盐形式(例如苹果酸盐形式)的文鲁司他。

[0211] 2.根据条款1所述的组合物,其中所述组合物包含处于药学上可接受的盐形式例如酸加成盐形式的文鲁司他。

[0212] 3.根据条款2所述的组合物,其中所述酸加成盐形式选自盐酸盐、羟基琥珀酸盐和苹果酸盐。

[0213] 4.根据条款2所述的组合物,其中所述酸加成盐形式是苹果酸盐形式。

[0214] 5.根据条款1-4中任一项所述的组合物,其中所述组合物是成品剂型,例如胶囊或片剂,任选地其中所述成品剂型包含约2至约30mg的文鲁司他(以游离碱当量测量),例如约4mg至约20mg、或约8mg至约12mg、或约4mg、或约6mg、或约8mg、或约12mg、或约15mg的文鲁司他(以游离碱当量测量)。

[0215] 6.根据条款5所述的组合物,其中所述片剂选自咀嚼片、口服崩解片、分散片,或经典片剂或囊片。

[0216] 7.根据条款6所述的组合物,其中所述片剂包含约4mg至约20mg文鲁司他(以游离碱当量测量)。

[0217] 8.根据条款1-7中任一项所述的组合物,其中所述组合物还包含一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0218] 9.根据条款8所述的组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含以下中的一种或多种:(a)稀释剂/填充剂、(b)粘合剂、(c)崩解剂、(d)润滑剂、(e)助流剂、(f)甜味剂或(g)调味剂,以及(h)染料或着色剂。

[0219] 10.根据条款9所述的组合物,其中所述一种或多种药学上可接受的赋形剂包含以下中的一种或多种:(a)选自纤维素或微晶纤维素、甘露醇或乳糖的稀释剂/填充剂,(b)选自聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、低取代羟丙基纤维素、或羟丙基甲基纤维素的粘合剂,(c)选自交联聚维酮、羧甲淀粉钠或交联羧甲纤维素钠的崩解剂,(d)选自硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠的润滑剂,(e)选自二氧化硅或滑石粉的助流剂,(f)选自三氯蔗糖、乙酰磺胺酸钾、阿斯巴甜、糖精、纽甜、爱德万甜的甜味剂,或(g)杏味剂,以及(h)染料或着色剂。

[0220] 11.根据条款1或8中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含以下或由以下组成:(a)文鲁司他,(b)所述稀释剂/填充剂甘露醇和/或纤维素,(c)所述润滑剂硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠,(d)所述崩解剂交联羧甲纤维素钠和/或交联聚维酮,(e)所述粘合剂聚维酮、乙基纤维素和/或羟丙基纤维素,(f)所述助流剂二氧化硅,以及(g)调味剂、甜味剂和/或色素。

[0221] 12.根据条款11所述的组合物,其中所述组合物是胶囊,其包含以下或由以下组成:(a)文鲁司他,(b)所述稀释剂/填充剂纤维素,(c)所述润滑剂硬脂酸镁,(d)所述崩解剂交联羧甲纤维素钠,(e)所述助流剂二氧化硅,(f)调味剂、甜味剂和/或色素,以及(g)胶囊

壳。

[0222] 13.根据条款11所述的组合物，其中所述组合物是片剂，其包含以下或由以下组成：(a)文鲁司他，(b)所述稀释剂/填充剂甘露醇和/或纤维素，(c)所述润滑剂硬脂酸镁和/或硬脂酰富马酸钠，(d)所述崩解剂交联羧甲纤维素钠和/或交联聚维酮，(e)所述粘合剂聚维酮、乙基纤维素和/或羟丙基纤维素，(f)所述助流剂二氧化硅，以及(g)调味剂、甜味剂和/或色素。

[0223] 14.根据条款10-13中任一项所述的组合物，其中所述纤维素是微晶纤维素。

[0224] 15.根据条款10-14中任一项所述的组合物，其中所述二氧化硅是胶态二氧化硅和/或无水二氧化硅。

[0225] 16.根据条款11所述的组合物，其中所述组合物是片剂，其包含以下或由以下组成：(a)文鲁司他，(b)所述稀释剂/填充剂甘露醇，(c)所述润滑剂硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠，(d)所述崩解剂交联聚维酮，(e)所述粘合剂羟丙基纤维素，(f)所述助流剂无水胶态二氧化硅，以及(g)调味剂、甜味剂和/或色素。

[0226] 17.根据条款10-16中任一项所述的组合物，其中所述羟丙基纤维素是低取代羟丙基纤维素。

[0227] 18.根据条款1-17中任一项所述的组合物，其中所述组合物包含：(a)以游离碱当量测量的按重量计3%-20%的文鲁司他；(b)按重量计60%-90%的一种或多种稀释剂/一种或多种填充剂；(c)按重量计0.5%-6%的一种或多种润滑剂；(d)按重量计2%-15%的一种或多种崩解剂；(e)按重量计1%-12%的一种或多种粘合剂；(f)按重量计0-5%的一种或多种助流剂；以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂，按重量计0-2%的一种或多种甜味剂和/或按重量计0-2%的一种或多种色素；

[0228] 19.根据条款1-18中任一项所述的组合物，其中所述组合物包含：(a)以游离碱当量测量的按重量计3%-20%的文鲁司他；(b)按重量计60%-90%的一种或多种稀释剂/一种或多种填充剂；(c)按重量计0.5%-6%的一种或多种润滑剂；(d)按重量计2%-15%的一种或多种崩解剂；(e)按重量计1%-12%的一种或多种粘合剂；(f)按重量计0-5%的一种或多种助流剂；以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂，按重量计0-2%的一种或多种甜味剂和/或按重量计0-2%的一种或多种色素；

[0229] 20.根据条款19所述的组合物，其中所述组合物包含：(a)以游离碱当量测量的按重量计13%-20%的文鲁司他；(b)按重量计60%-70%的一种或多种稀释剂/一种或多种填充剂；(c)按重量计2%-4%的一种或多种润滑剂；(d)按重量计6%-10%的一种或多种崩解剂；(e)按重量计2%-6%的一种或多种粘合剂；(f)按重量计0.5%-1.5%的一种或多种助流剂；以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂，按重量计0-2%的一种或多种甜味剂和/或按重量计0-2%的一种或多种色素；

[0230] 21.根据条款1-19中任一项所述的组合物，其中所述组合物包含以下或由以下组成：(a)以游离碱当量测量的按重量计7.5%-12.5%的文鲁司他；(b)按重量计60%-90%的甘露醇；(c)按重量计0.5%-6%的硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁；(d)按重量计2%-15%的交联聚维酮；(e)按重量计1%-12%的羟丙基纤维素；(f)按重量计0-5%的无水胶态二氧化硅；以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂，按重量计0-2%的一种或多种甜味剂和/或按重量计0-2%的一种或多种色素。

[0231] 22.根据条款21所述的组合物,其中所述组合物包含以下或由以下组成:(a)以游离碱当量测量的按重量计7.5%-12.5%的文鲁司他;(b)按重量计60%-70%的甘露醇;(c)按重量计2%-4%的硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁;(d)按重量计6%-10%的交联聚维酮;(e)按重量计2%-6%的羟丙基纤维素;(f)按重量计0.5%-1.5%的无水胶态二氧化硅;以及(g)按重量计0-2%的一种或多种调味剂,按重量计0-2%的一种或多种甜味剂和/或按重量计0-2%的一种或多种色素。

[0232] 23.根据条款1-5中任一项、或根据条款8-12、14、15和17-22中任一项所述的组合物,其中所述组合物是硬壳胶囊,例如,其中所述胶囊包含文鲁司他和任何一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物,并且所述文鲁司他和其他稀释剂/载体作为颗粒或小丸或作为粉末被包含,所述颗粒、小丸或粉末包含在所述胶囊的壳内。

[0233] 24.根据条款1-11和13-22中任一项所述的组合物,其中所述组合物是片剂,其通过直接压制文鲁司他和所述任何一种或多种药学上可接受的赋形剂的混合物形成。

[0234] 25.根据条款1-24中任一项所述的组合物,其中所述文鲁司他是苹果酸文鲁司他。

[0235] 26.根据条款25所述的组合物,其中所述组合物包含以下或由以下组成:(a)苹果酸文鲁司他,量为按重量计约9%-11%的文鲁司他游离碱当量;(b)按重量计60%-70%的甘露醇;(c)按重量计2%-6%的硬脂酰富马酸钠和0.1%-3%的硬脂酸镁;(d)按重量计5%-15%的交联聚维酮;(e)按重量计2%-8%的羟丙基纤维素;(f)按重量计0.1%-3%的无水胶态二氧化硅;(g)按重量计0.5%-3%的调味剂;以及(h)按重量计0-2%的甜味剂。

[0236] 27.根据条款26所述的组合物,其中所述组合物包含以下或由以下组成:(a)苹果酸文鲁司他,量为按重量计约9%-11%的文鲁司他游离碱当量;(b)按重量计65%-70%的甘露醇;(c)按重量计2%-3%的硬脂酰富马酸钠和0.1%-1%的硬脂酸镁;(d)按重量计7%-9%的交联聚维酮;(e)按重量计4%-6%的低取代羟丙基纤维素;(f)按重量计0.5%-1.5%的无水胶态二氧化硅;(g)按重量计0.5%-3%的调味剂;以及(h)按重量计0-2%的甜味剂。

[0237] 28.根据条款1-27中任一项所述的组合物,其中所述组合物被配制用于立即释放。

[0238] 29.根据条款1-28中任一项所述的组合物,其中所述组合物在15分钟内如在pH 1.2(HCl)、pH 4.5(醋酸盐缓冲液)或pH 6.8(磷酸盐缓冲液)溶出介质中提供至少80%的溶出度(例如使用FDA和/或EMEA立即释放型固体口服剂型试验指南),例如85%-100%的溶出度。

[0239] 30.根据条款29所述的组合物,其中所述组合物在15分钟内提供85%-100%的溶出度。

[0240] 31.根据条款1-11、13-22和24-30中任一项所述的组合物,其中所述组合物是咀嚼片。

[0241] 32.根据条款31所述的组合物,其中所述咀嚼片的咀嚼困难指数选自小于0.6Nm、或小于0.5Nm、或小于0.4Nm或小于0.2Nm。

[0242] 33.一种用于制造根据条款1-32中任一项所述的组合物的方法,其中所述方法包括以下步骤:

[0243] (a)将每种成分进行筛分;

[0244] (b)将处于游离碱或药学上可接受的盐形式的文鲁司他与稀释剂/填充剂组合,并

且任选地与助流剂、润滑剂、任何色素或调味剂、或任何其他赋形剂、或其组合相组合；

[0245] (c)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化；

[0246] (d)任选地将产生的混合物进行过滤；

[0247] (e)向所述混合物中添加至少一种其他稀释剂或载体，如另外的稀释剂/填充剂、崩解剂、粘合剂、或任何其他赋形剂，或它们的组合；

[0248] (f)将产生的混合物进行共混和/或研磨和/或粒化；

[0249] (g)任选地将产生的混合物进行过滤；

[0250] (h)添加任何另外的赋形剂，例如润滑剂；

[0251] (i)将产生的混合物进行共混和/或研磨；

[0252] (j)将产生的混合物进行粒化；

[0253] (k)任选地将产生的混合物进行过滤；

[0254] (l)将产生的物质进行封装；或将产生的物质压制以形成片剂；

[0255] (m)任选地在胶囊、片剂或其他剂型上涂一种或多种包衣；以及

[0256] (n)任选地将产生的成品剂型进行包装。

[0257] 34.根据条款33所述的方法，其中所述文鲁司他是苹果酸文鲁司他，并且所述稀释剂/填充剂是甘露醇，并且所述崩解剂是交联聚维酮，并且所述粘合剂是羟丙基纤维素，并且所述润滑剂是硬脂酰富马酸钠和硬脂酸镁，并且所述助流剂是二氧化硅。

[0258] 35.一种用于治疗或预防易于通过GCS抑制来治疗的疾病或障碍的方法，其包括向有需要的患者施用根据条款1至32中任一项所述的组合物。

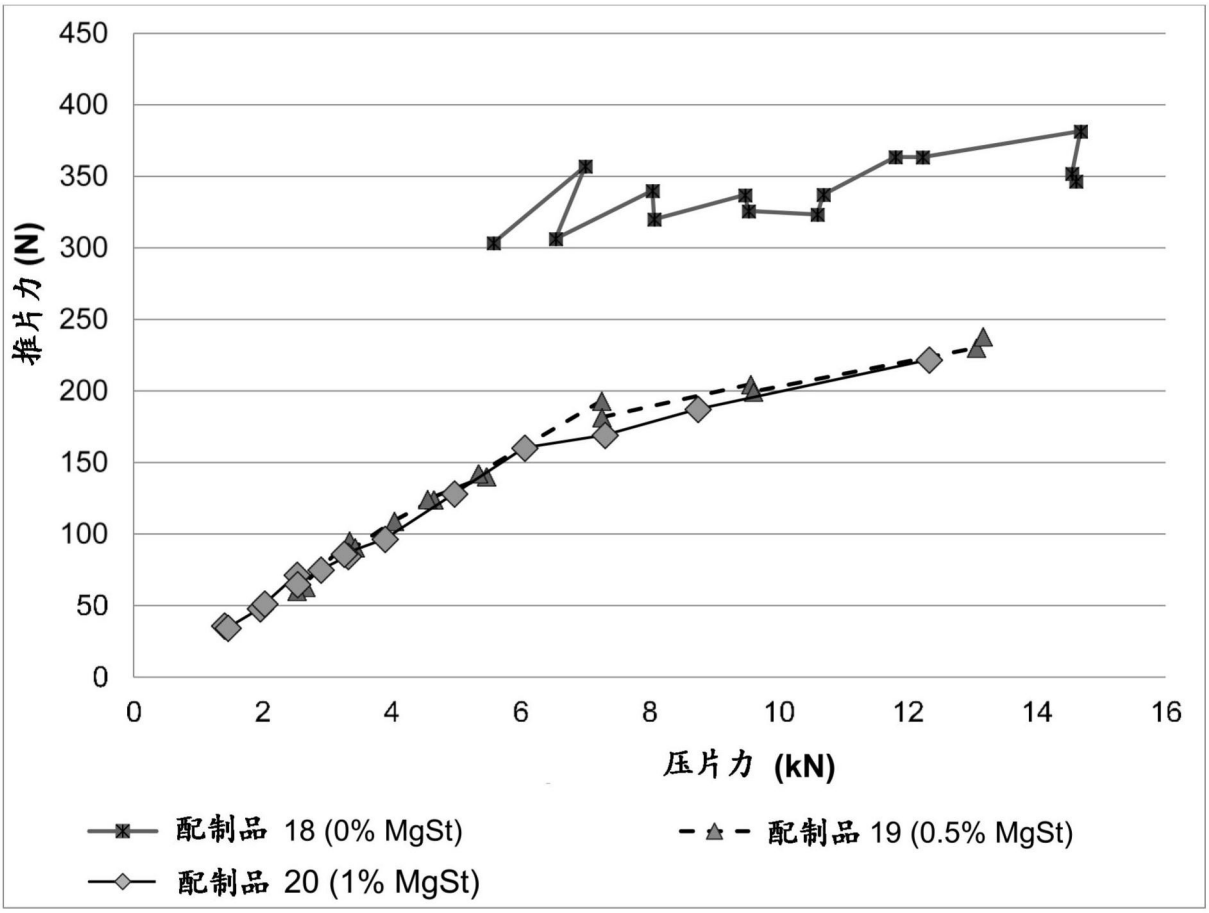

450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
推片力 (N)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
压片力 (kN)
配制品 18 (0% MgSt)
配制品 19 (0.5% MgSt)
配制品 20 (1% MgSt)

图1