



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114222562 A

(43) 申请公布日 2022.03.22

(21) 申请号 202080056803.2

(22) 申请日 2020.08.13

(30) 优先权数据

PCT/JP2019/031895 2019.08.13 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.02.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2020/030776 2020.08.13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/029429 JA 2021.02.18

(71) 申请人 大塚制药株式会社

地址 日本东京

(72) 发明人 吉村元靖 藤井拓也 镰田直兴

富樫亮平 青野留太 王新宇

(74) 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219

代理人 刘慧 金海霞

(51) Int.Cl.

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

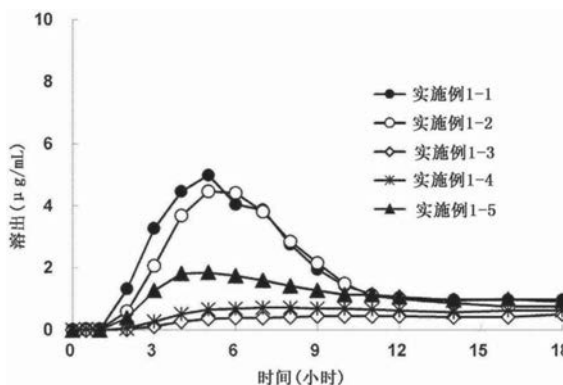
权利要求书1页 说明书36页 附图24页

(54) 发明名称

经口药物组合物

(57) 摘要

本发明提供了一种能够防止活性成分的初始过量释放,并且允许治疗有效量的所述活性成分在长时段内持续释放的方法。



1. 一种控释经口固体药物组合物,所述组合物包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐作为活性成分,并且还包含含有与所述盐共有离子的添加剂。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述活性成分是7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的富马酸盐、磷酸盐、盐酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐或酒石酸盐。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述活性成分是7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的富马酸盐,并且含有与所述盐共有离子的添加剂是选自富马酸、富马酸一钠和富马酸二钠中的至少一种。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的组合物,所述组合物还包含纤维素基水溶性聚合物。

5. 根据权利要求4所述的组合物,其中所述纤维素基水溶性聚合物是选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和甲基纤维素中的至少一种。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,所述组合物是渗透泵组合物。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中所述渗透泵组合物包含含有纤维素基水溶性聚合物的药物层。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其中所述纤维素基水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素。

9. 根据权利要求1至5中任一项所述的组合物,所述组合物是水凝胶持续释放制剂。

10. 根据权利要求9所述的组合物,所述组合物包含肠溶包衣。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的组合物,所述组合物含有以7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的重量计5mg至60mg的所述活性成分。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的组合物,当经口施用于人时,7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的稳态血液浓度被维持在15ng/mL至400ng/mL的范围内历时1周。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的组合物,所述组合物用于每周一次施用以游离碱的重量计剂量为5mg至60mg的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的组合物,所述组合物用于预防或治疗中枢神经系统(CNS)疾病。

15. 根据权利要求14所述的组合物,其中所述组合物用于预防或治疗选自以下的CNS疾病:精神分裂症;治疗抵抗性、难治性或慢性精神分裂症;情绪紊乱;精神病性障碍;情绪障碍;双相情感障碍;抑郁症;内源性抑郁症;重度抑郁症;忧郁性和治疗抵抗性抑郁症;心境恶劣障碍;循环性情感障碍;焦虑症;躯体形式障碍;做作性障碍;分离性障碍;性功能障碍;进食障碍;睡眠障碍;适应障碍;物质相关性障碍;快感缺乏;谵妄;认知障碍;与神经退行性疾病相关的认知障碍;由神经退行性疾病导致的认知障碍;精神分裂症的认知障碍;由治疗抵抗性、难治性或慢性精神分裂症引起的认知障碍;呕吐;晕动病;肥胖症;偏头痛;疼痛;精神发育迟缓;自闭症;妥瑞症;抽动障碍;注意力缺陷多动障碍;品行障碍;唐氏综合征;与痴呆相关的冲动症状和边缘型人格障碍。

经口药物组合物

技术领域

[0001] 本公开涉及一种含有7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐的经口药物组合物(更优选控释经口药物组合物)等。本说明书中提及的所有文件的内容通过引用并入本文。

背景技术

[0002] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(下文也称为化合物(I)或依匹哌唑(brexpiprazole))或其盐具有多巴胺D₂受体部分激动作用、血清素5-HT_{2A}受体拮抗作用和肾上腺素能α₁受体拮抗作用。除了这些作用之外,化合物(I)或其盐还具有血清素摄取抑制作用(或血清素再摄取抑制作用),并且已知对中枢神经系统(CNS)疾病(特别是精神分裂症)具有广泛治疗谱(专利文献(PTL)1)。

[0003] 引文列表

[0004] 专利文献

[0005] PTL 1:JP2006-316052A

发明内容

[0006] 发明要解决的技术问题

[0007] 在CNS疾病如精神分裂症的治疗中,药物在长时段内以治疗有效浓度存在于血浆中通常是重要的。因此,可以低频率施用的用于经口施用的药物组合物是有用的,因为它提高了患者依从性,并降低了治疗期间的复发率。为了获得可以低频率施用的用于经口施用的药物组合物,可以考虑生产含有高剂量活性成分的组合。然而,为了维持对治疗有效的血液浓度,活性成分需要以适当的速率从组合物中连续释放,同时防止由于与活体有关的因素而在施用后过度释放。

[0008] 在使用化合物(I)或其盐治疗精神分裂症时,目前推荐每天一次经口施用。然而,每天一次经口施用给许多需要长期施用的患者带来了过重的负担。因此,需要一种可经口施用的药物组合物,该组合物适合以低于每天一次施用的频率施用。

[0009] 问题的解决方案

[0010] 本发明人进行了广泛的研究,并且首次发现了含有化合物(I)的盐的组合物作为可经口施用的药物组合物,其适合以低于每天一次施用的频率施用。

[0011] 本公开包括例如以下项目中描述的主题。

[0012] 项目1.

[0013] 一种控释经口固体药物组合物,所述组合物包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐作为活性成分,并且还包含含有与上述盐共有离子的添加剂。

[0014] 项目2.

[0015] 根据项目1所述的组合物,其中所述活性成分是7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌

嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的富马酸盐、磷酸盐、盐酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐或酒石酸盐。

[0016] 项目3.

[0017] 根据项目1所述的组合物,其中所述活性成分是7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的富马酸盐,并且所述含有与所述盐共有离子的添加剂是选自富马酸、富马酸一钠和富马酸二钠中的至少一种。

[0018] 项目4.

[0019] 根据项目1至3中任一项所述的组合物,所述组合物还包含纤维素基水溶性聚合物。

[0020] 项目5.

[0021] 根据项目4所述的组合物,其中所述纤维素基水溶性聚合物是选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和甲基纤维素中的至少一种。

[0022] 项目6.

[0023] 根据项目1至5中任一项所述的组合物,所述组合物是渗透泵组合物。

[0024] 项目7.

[0025] 根据项目6所述的组合物,其中所述渗透泵组合物包含药物层,所述药物层包含纤维素基水溶性聚合物。

[0026] 项目8.

[0027] 根据项目7所述的组合物,其中所述纤维素基水溶性聚合物是羟丙基甲基纤维素。

[0028] 项目9.

[0029] 根据项目1至5中任一项所述的组合物,所述组合物是水凝胶持续释放组合物。

[0030] 项目10.

[0031] 根据项目9所述的组合物,所述组合物包含肠溶包衣。

[0032] 项目11.

[0033] 根据项目1至10中任一项所述的组合物,所述组合物含有以7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的重量计为5mg至70mg的所述活性成分。

[0034] 项目12.

[0035] 根据项目1至11中任一项所述的组合物,当经口施用于人时,7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的稳态血液浓度被维持在15ng/mL至400ng/mL的范围内历时1周。

[0036] 项目13.

[0037] 根据项目1至12中任一项所述的组合物,所述组合物用于每周一次施用以游离碱的重量计剂量为5mg至60mg的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐。

[0038] 项目14.

[0039] 根据项目1至13中任一项所述的组合物,所述组合物用于预防或治疗中枢神经系统(CNS)疾病。

[0040] 项目15.

[0041] 根据项目14所述的组合物,其中所述组合物用于预防或治疗选自以下的CNS疾病:

精神分裂症;治疗抵抗性、难治性或慢性精神分裂症;情绪紊乱;精神病性障碍;情绪障碍;双相情感障碍;抑郁症;内源性抑郁症;重度抑郁症;忧郁性和治疗抵抗性抑郁症;心境恶劣障碍;循环性情感障碍;焦虑症;躯体形式障碍;做作性障碍;分离性障碍;性功能障碍;进食障碍;睡眠障碍;适应障碍;物质相关性障碍;快感缺乏;谵妄;认知障碍;与神经退行性疾病相关的认知障碍;由神经退行性疾病导致的认知障碍;精神分裂症的认知障碍,由治疗抵抗性、难治性或慢性精神分裂症引起的认知障碍;呕吐;晕动病;肥胖症;偏头痛;疼痛;精神发育迟缓;自闭症;妥瑞症(Tourette's disorder);抽动障碍;注意力缺陷多动障碍;品行障碍;唐氏综合征(Down syndrome);与痴呆相关的冲动症状和边缘型人格障碍。

[0042] 项目A-1.

[0043] 一种药物制剂,所述药物制剂是渗透泵控释系统的经口固体制剂,其结构使得包含药物层和推动层的层压物的核心制剂用半透膜包覆,

[0044] 所述药物层包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐。

[0045] 项目A-2.

[0046] 根据项目A-1所述的药物制剂,其中所述7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐是7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的富马酸盐。

[0047] 项目A-3.

[0048] 根据项目A-1或A-2所述的药物制剂,其中所述药物层包含含有与所述7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐共有离子的添加剂。(例如,在项目A-2的情况下,其中所述7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐是富马酸盐,含有与所述盐共有离子的添加剂的实例包括富马酸、富马酸一钠、富马酸二钠等。在本情况中,与所述盐共有离子是富马酸根离子)

[0049] 项目B-1.

[0050] 根据项目1至15中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐作为活性成分,并在5至30小时的时段内以持续方式释放所述活性成分。

[0051] 项目B-2.

[0052] 根据项目6至8中任一项所述的组合物,其中所述渗透泵组合物包含含有至少一种渗透剂(osmagent)的推动层,所述渗透剂是无机盐、或糖类和/或糖醇。

[0053] 项目B-3.

[0054] 根据项目B-2所述的组合物,其中所述渗透剂是碳酸氢钠。

[0055] 项目B-4.

[0056] 根据项目6至8和项目B-2至B-3中任一项所述的组合物,其中所述渗透泵组合物包含含有轻质无水硅酸的药物层。

[0057] 项目B-5.

[0058] 根据项目1或3所述的组合物,所述组合物是包含药物层和推动层的渗透泵组合物,

[0059] 其中所述药物层包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-

2-酮的盐、含有与所述盐共有离子的添加剂、和纤维素基水溶性聚合物,并且

[0060] 所述推动层包含至少一种渗透剂,所述渗透剂是无机盐、或糖类和/或糖醇。

[0061] 项目B-6.

[0062] 根据项目6至8和项目B-2至B-4中任一项所述的组合物,其包含含有药物层和推动层的核心制剂,其中

[0063] 所述药物层包含

[0064] 以游离碱的重量计5至200mg的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐,

[0065] 基于所述药物层的重量,1质量%至50质量%的含有与所述盐共有离子的添加剂,

[0066] 基于所述药物层的重量,5质量%至94质量%的亲水性聚合物,

[0067] 基于所述药物层的重量,0.1质量%至5质量%的润滑剂,和

[0068] 基于所述药物层的重量,0.1质量%至5质量%的流化剂,

[0069] 所述推动层包含

[0070] 基于所述推动层的重量,50质量%至90质量%的高溶胀性聚合物,

[0071] 基于所述推动层的重量,5质量%至50质量%的渗透剂,

[0072] 基于所述推动层的重量,0.1质量%至5质量%的润滑剂,和

[0073] 基于所述推动层的重量,0.1质量%至2重量%的颜料,

[0074] 基于100质量份的所述核心制剂,所述核心制剂包含5至25质量份的半透膜和1至15质量份的水溶性聚合物膜,

[0075] 基于所述半透膜的重量,所述半透膜包含70质量%至100质量%的纤维素基聚合物和0.01质量%至30质量%的水溶性通量调节剂,并且

[0076] 所述组合物任选地包含有色包衣层。

[0077] 项目B-7.

[0078] 根据项目9或10所述的组合物,所述组合物是包含核心片剂的组合物,其中

[0079] 所述组合物包含

[0080] 以游离碱的重量计5至200mg的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐,

[0081] 基于所述核心片剂的重量,1质量%至50质量%的含有与所述盐共有离子的添加剂,

[0082] 基于所述核心片剂的重量,30质量%至90质量%的持续释放基材,和

[0083] 基于所述核心片剂的重量,0.1质量%至5质量%的润滑剂,并且

[0084] 还包含每100质量份的所述核心片剂1至40质量份的肠溶包衣。

[0085] 项目B-8.

[0086] 一种控释经口固体药物组合物,所述药物组合物包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐作为活性成分,并且当经口施用于人时,所述药物组合物使得7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的稳态血液浓度维持在15ng/mL至400ng/mL的范围内历时1周。

[0087] 项目B-9.

[0088] 一种控释经口固体药物组合物,所述药物组合物包含7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-

基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐作为活性成分,所述活性成分是以7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)丁氧基]-1H-喹啉-2-酮计5至60mg的剂量每周一次施用。

[0089] 发明的有益效果

[0090] 根据本公开,可以提供一种方法,其防止活性成分(即化合物(I)的盐)从药物组合物中初始过度释放,即使当所述组合物以高剂量施用也是如此;并且允许在长时段内持续释放治疗有效量的所述活性成分。这可以长时段(最多约两周)维持活性成分的治疗有效血液浓度。因此,根据本公开,对化合物(I)的盐有响应的疾病(例如,精神分裂症)可以通过比常规方法更低频率的施用来治疗,并且本公开因此可有效改善患者的药物依从性。

[0091] 对化合物(I)或其盐有响应的疾病的实例包括各种CNS疾病,诸如精神分裂症;治疗抵抗性、难治性或慢性精神分裂症;情绪紊乱;精神病性障碍;情绪障碍;双相情感障碍(例如,双相I型情感障碍和双相II型情感障碍);抑郁症;内源性抑郁症;重度抑郁症;忧郁性和治疗抵抗性抑郁症;心境恶劣障碍;循环性情感障碍;焦虑症(例如,惊恐发作、惊恐障碍、广场恐惧症、社交恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍、广泛性焦虑症和急性应激障碍);躯体形式障碍(例如,癔症、躯体化障碍、转换障碍、疼痛障碍和疑病症);做作性障碍;分离性障碍;性功能障碍(例如,性机能障碍、性欲障碍、性唤起障碍和勃起功能障碍);进食障碍(例如,神经性厌食症和神经性贪食症);睡眠障碍;适应障碍;物质相关性障碍(例如,酒精滥用、酒精中毒和药物成瘾、安非他明成瘾和麻药瘾);快感缺乏(例如,失去快感、快感缺乏、医源性快感缺乏、心理或精神原因的快感缺乏、与抑郁症相关的快感缺乏、与精神分裂症相关的快感缺乏);谵妄;认知障碍;与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)和其他神经退行性疾病相关的认知障碍;由阿尔茨海默病、帕金森病和其他神经退行性疾病引起的认知障碍;精神分裂症中的认知障碍;由治疗抵抗性、难治性或慢性精神分裂症引起的认知障碍;呕吐;晕动病;肥胖症;偏头痛;疼痛;精神发育迟缓;自闭症(孤独症);妥瑞综合征;抽动障碍;注意力缺陷多动障碍;品行障碍;唐氏综合征;与痴呆相关的冲动症状(例如,与阿尔茨海默病相关的激动);边缘型人格障碍等。

附图说明

[0092] 图1a示出了实施例1-1至1-5中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约4.3)。

[0093] 图1b示出了实施例1-1至1-5中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约7)。

[0094] 图2示出了实施例2-1至2-4中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约7)。

[0095] 图3示出了实施例3-1至3-9中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约4.3)。

[0096] 图4a示出了实施例4-1至4-3中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约7,具有表面活性剂)。

[0097] 图4b示出了实施例4-1至4-3中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约7)。

[0098] 图5a示出了实施例5-1至5-3中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验

结果(洗脱液pH:约4.3)。

[0099] 图5b示出了实施例5-1至5-3中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约7)。

[0100] 图6a示出了实施例6-1至6-4中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约7,具有表面活性剂)。

[0101] 图6b示出了实施例6-1至6-4中获得的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果(洗脱液pH:约7)。

[0102] 图7示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果。

[0103] 图8a示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果。

[0104] 图8b示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果。

[0105] 图8c示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果。

[0106] 图8d示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果。

[0107] 图8e示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果。

[0108] 图8f示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果。

[0109] 图8g示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(渗透泵制剂)的溶出试验结果。

[0110] 图9a示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(水凝胶基质片剂)的溶出试验结果。

[0111] 图9b示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(水凝胶基质片剂)的溶出试验结果。

[0112] 图10a示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(水凝胶基质片剂)的溶出试验结果。

[0113] 图10b示出了包含化合物(I)的各种盐和各种添加剂的经口药物组合物(水凝胶基质片剂)的溶出试验结果。

[0114] 图11a示出了化合物(I)的富马酸盐的红外吸收光谱。

[0115] 图11b示出了化合物(I)的富马酸盐的粉末X射线衍射图。

[0116] 图11c示出了化合物(I)的柠檬酸盐的红外吸收光谱。

[0117] 图11d示出了化合物(I)的柠檬酸盐的粉末X射线衍射图。

[0118] 图11e示出了化合物(I)的酒石酸盐的红外吸收光谱。

[0119] 图11f示出了化合物(I)的酒石酸盐的粉末X射线衍射图。

[0120] 图11g示出了化合物(I)的磷酸盐的红外吸收光谱。

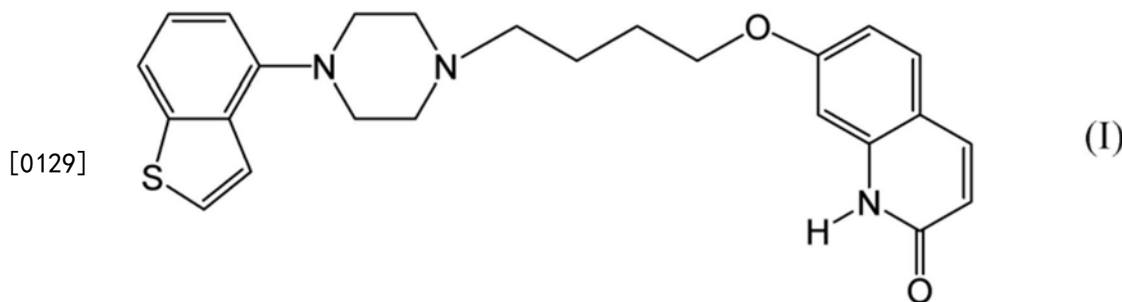
[0121] 图11h示出了化合物(I)的磷酸盐的粉末X射线衍射图。

- [0122] 图11i示出了化合物(I)的盐酸盐的红外吸收光谱。
 [0123] 图11j示出了化合物(I)的盐酸盐的粉末X射线衍射图。
 [0124] 图11k示出了化合物(I)的硫酸盐的红外吸收光谱。
 [0125] 图11l示出了化合物(I)的硫酸盐的粉末X射线衍射图。
 [0126] 图12示出了渗透泵组合物中的一个实例,其是控释经口药物组合物中的一个实施方式。

具体实施方式

[0127] 本公开优选包括经口药物组合物、制备所述经口药物组合物的方法等。然而,本公开不限于此,并且包括本发明所公开并为本领域技术人员能够理解的所有内容。

[0128] 根据本公开的经口药物组合物包括化合物(I)的盐。该经口药物组合物可称为“根据本公开的经口药物组合物”。化合物(I)是指由下式(I)表示的化合物。化合物(I)或其盐可以通过JP2006-316052A(其全部内容通过引用并入本文)中公开的方法或与其类似的方法制备。



[0130] 所述化合物(I)的盐没有特别限制,只要它是药学上可接受的盐即可。实例包括各种金属盐、无机碱盐、有机碱盐、无机酸盐、有机酸盐等。金属盐的实例包括碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)等。无机碱盐的实例包括铵盐和碱金属碳酸盐(例如,碳酸锂、碳酸钾、碳酸钠和碳酸铯)、碱金属碳酸氢盐(例如,碳酸氢锂、碳酸氢钠和碳酸氢钾)、碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铯)和类似无机碱。有机碱盐的实例包括三(低级)烷基胺(例如,三甲胺、三乙胺和N-乙基二异丙胺)、吡啶、喹啉、哌啶、咪唑、甲基吡啶、二甲氨基吡啶、二甲基苯胺、N-(低级)烷基-吗啉(例如,N-甲基吗啉)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬烯-5(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳烯-7(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)和类似有机碱的盐。无机酸盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等。有机酸盐的实例包括甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、碳酸盐、苦味酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、对甲苯磺酸盐、谷氨酸盐、苯甲酸盐等。其中,优选盐酸盐、硫酸盐、富马酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐和酒石酸盐。

[0131] 化合物(I)的盐的实例包括无水物、与溶剂的溶剂化物(例如水合物、甲醇化物、乙醇化物和乙腈化物)、无水物和溶剂化物的各种晶体形式,及其混合物。化合物(I)或其盐还包括异构体,例如几何异构体、立体异构体和光学异构体。

[0132] 所述化合物(I)的盐可以是药学上可接受的共晶体盐。如本文所用,术语“共晶体”或“共晶体盐”是指由具有不同物理特征(例如结构、熔点和熔化热)的两种以上的独特固体

在室温下组成的结晶材料。可以通过已知的共结晶方法生产共晶体和共晶体盐。

[0133] 根据本公开的经口药物组合物被设计成适合在长时段内以均匀的速率释放化合物(I)的盐的剂型;并且优选地设计为即使在胃肠道的下部也适合维持恒定溶出浓度的剂型。更具体来说,所述经口药物组合物被设计为控释经口药物组合物。

[0134] 化合物(I)的盐从经口药物组合物中的溶出率和持续释放时间可以通过根据日本药典的溶出试验的第二种方法(桨法)测量化合物(I)的盐的溶出率和持续释放时间来获得,所述溶出试验使用达到下沉条件的pH 5.0以下的缓冲液(具体来说,0.05mol/L的乙酸盐缓冲液(pH 4.3,乙酸、乙酸钠))作为试验溶液。

[0135] “溶出率”是指溶出的化合物(I)的盐与经口药物组合物中所含化合物(I)的盐的总量的比率。因此,溶出率可以解释为溶出的化合物(I)与经口药物组合物中所含化合物(I)的总量的比率。“持续释放时间”是指从溶出试验测量开始至达到最终溶出率的时间。“最终溶出率”是指在溶出试验中达到稳定期时的溶出率,并且“最终溶出量”是指在溶出试验中达到最终溶出率时的溶出(洗脱)量。在溶出试验中,将某一时间点(参考时间点)的溶出率与参考时间点后两小时的溶出率进行比较,并且如果参考时间点后两小时的溶出率落在参考时间点的溶出率 $\pm 1\%$ 范围内(优选地,当将参考时间点后两个小时以上的溶出率与某一时间点(参考时间点)的溶出率进行比较并且如果在参考时间点后两个小时以上的溶出率落在参考时间点的溶出率 $\pm 1\%$ 的范围内),则可以认为在参考时间点达到了稳定期,所述参考时间点是从试验开始后的最短时间。然而,参考时间点的溶出率应大于20%(换句话说,当溶出率不大于20%时,它不被认为是稳定期)。

[0136] 持续释放时间优选为5小时以上。持续释放时间优选为30小时以下。更优选地,持续释放时间为5至30小时。持续释放时间范围的上限或下限为例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28或29小时。持续释放时间例如更优选地为10至24小时并且进一步更优选地为15至24小时。

[0137] 根据本公开的经口药物组合物的最终溶出量优选为经口药物组合物(典型地,经口药物制剂)中所含的化合物(I)的盐的总量的80质量%以上。更优选地,最终溶出量为81质量%、82质量%、83质量%、84质量%、84质量%、85质量%、85质量%、86质量%、87质量%、88质量%、89质量%或90质量%以上。

[0138] 是否在胃肠道下部维持恒定的溶出浓度可以根据日本药典的溶出试验的第二种方法(桨法),通过使用pH 7左右的磷酸盐缓冲液(其模拟胃肠道下部)作为试验液来测量化合物(I)的盐在每个溶出时间的过饱和溶出浓度曲线来评估。

[0139] 在实现“持续释放”时,化合物(I)的盐从组合物中的初始溶出升高可在溶出试验开始后立即或在测量开始后的一定时间量(例如,1至3小时)后实现。然而,溶出量变为最终溶出量的5质量%以上花费超过5小时是不合需要的。

[0140] “过饱和溶出曲线”可以通过在使用上述pH 7左右的磷酸盐缓冲溶液(模拟胃肠道下部的测试液)的桨法溶出试验中,量化随时间以高于化合物(I)的溶解度水平暂时溶解的药物浓度来评估。优选的过饱和溶出曲线是在溶出试验开始后4小时至18小时之间的时间点达到溶出率峰值的曲线。此外,以化合物(I)(游离碱)计,峰值优选为1或1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上,更优选为2、2.5或3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上,并且甚至更优选为3.5、4、4.5、5、5.5或6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上。较高的过饱和浓度更有助于胃肠道下部的吸收,因此预计会增加BA(生物利用度)并降低PTF(峰谷

比)。这种BA增强或PTF降低使其更容易适应PK(药代动力学)目标范围。

[0141] 化合物(I)的盐在长时段内以均匀的速率从经口药物组合物中释放的模式没有特别限制,并且可以通过持续释放制剂领域中已知的各种技术来实现。优选的持续释放方法是那些使用例如扩散控制组合物、溶解控制组合物或渗透泵控制释放组合物的方法。其中,更优选的持续释放方法是例如渗透泵控释(尤其是渗透控释经口递送系统:OROS)组合物、和水凝胶持续释放组合物。从易于处理的观点来看,这种经口药物组合物优选是经口固体药物组合物(特别是固体制剂)。

[0142] 本公开的经口药物组合物优选地还包含含有与化合物(I)的盐共有离子的添加剂。例如,当所述化合物(I)的盐是富马酸盐时,含有与所述盐共有离子的添加剂的实例包括富马酸、富马酸一钠、富马酸二钠等。在这种情况下,所述与盐共有离子是富马酸根离子。本领域技术人员应能够根据所使用的化合物(I)的盐的类型来了解化合物(I)的盐的共有离子是什么,并使用含有与所述盐共有离子的添加剂。此类添加剂的实例包括但不限于无机盐、无机酸、有机盐和有机酸,各自含有与化合物(I)的盐的共有离子。无机盐的实例包括氯化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸钠(磷酸三钠)、磷酸钾(磷酸三钾)、磷酸氢钠(磷酸二氢钠、磷酸氢二钠)、磷酸氢钾(磷酸二氢钾、磷酸氢二钾)、氯化钾、氯化锂、硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾、硫酸锂、酸性磷酸钾等。无机酸的实例包括形成上述无机盐的酸。有机盐的实例包括富马酸钠(富马酸二钠)、富马酸氢钠(富马酸一钠)、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、酒石酸钠、酒石酸钾钠、苹果酸钠(苹果酸二钠)、琥珀酸氢钠、琥珀酸钠(琥珀酸二钠)、马来酸氢钠、马来酸钠(马来酸二钠)、柠檬酸氢钠(柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠)、柠檬酸钠(柠檬酸三钠)等。有机酸的实例包括形成上述有机盐的酸。这些可以是无水物或溶剂化物(例如水合物)。

[0143] 根据本公开的经口药物组合物优选地包含纤维素基水溶性聚合物。所述纤维素基水溶性聚合物优选地包含在含药物组合物中。可以优选使用的纤维素基水溶性聚合物是例如制药领域中已知的纤维素基水溶性聚合物。例如,优选具有其中纤维素的OH基团的一些氢原子被甲基和/或羟丙基代替的结构纤维素基水溶性聚合物。优选的纤维素基水溶性聚合物的具体实例包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素等。此类纤维素基水溶性聚合物可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。

[0144] 接下来,本公开在下文关于渗透泵控释组合物进行了更详细地描述,所述组合物是优选的经口固体药物组合物。制剂形式的渗透泵控释组合物可以被称为渗透泵制剂。

[0145] 所述渗透泵组合物通常具有这样的结构:其中药物和根据需要产生渗透压的物质(渗透剂)如盐,被半透膜包围;并且所述半透膜具有孔,所述药物可以通过该孔释放。流体(例如,水)根据渗透压进入半透膜并溶解其中的药物和渗透剂,这增加了穿过半透膜的渗透压梯度并导致额外的流体流入半透膜,从而进一步溶解并释放药物。所述渗透泵组合物的优点在于,由于药物的释放速率不依赖于环境的pH,即使组合物通过胃肠道并遇到明显不同的pH环境,所述组合物也可以在长时段内根据渗透压以恒定速率持续释放药物。

[0146] 下面参考附图对本公开的经口药物组合物(其为渗透泵组合物)的一种实施方式提供解释。在图12中,渗透泵组合物1(下文有时简称为制剂1)包括围绕内部隔室5的壁2,在隔室5中存在含有化合物(I)的盐的组合物。壁2具有至少一个将外部环境与内部隔室连通的药物释放口3。内部隔室5含有包括药物层6和推动层7的双层压缩核心。药物释放口3优选

地设置在壁2中以使药物层6侧的内部隔室5与外部环境连通。可以提供一个或多个药物释放口3。例如,所述制剂可以具有两个或三个药物释放口3。

[0147] 壁2是水和外部液体可透过的半透膜,但药物、渗透试剂等不可透过。药物层6包含呈与一种或多种添加剂的混合物形式的化合物(I)的盐。推动层7不包含化合物(I)的任何盐,并且包含渗透试剂和高溶胀性聚合物。所述渗透试剂是指水溶性的并且提高药物制剂中电解质浓度的成分,例如无机盐和糖类和/或糖醇。所述高溶胀性聚合物是指吸收液体并溶胀的聚合物(优选具有较高分子量的聚合物)。高溶胀性聚合物吸收液体并溶胀,由此通过释放口3释放化合物(I)的盐。药物层6和推动层7还可以包含添加剂,例如亲水性聚合物、渗透剂、水合促进剂、pH调节剂、粘合剂、流化剂、抗氧化剂、润滑剂和颜料。

[0148] 在渗透泵组合物中,在经口摄入后,液体(例如水)渗透半透膜并被吸收到所述组合物中。由于产生的渗透压效应,药物层中的化合物(I)的盐变得可释放,同时推动层中的高溶胀性聚合物溶胀。随着体液继续渗透内部隔室,可释放的化合物(I)的盐可以通过药物释放口3释放。化合物(I)的盐的释放导致体液的进一步渗透和推动层的进一步溶胀以实现化合物(I)的盐的持续释放。

[0149] 优选地,所使用的半透膜对外部液体如水和生物流体具有高渗透性,但对化合物(I)的盐、渗透剂、高溶胀性聚合物等基本上是不可渗透的。优选地,所述半透膜基本上是非侵蚀性的并且在体内不溶。

[0150] 用于形成半透膜的典型聚合物的实例包括半透单聚物、半透共聚物等。实例包括纤维素基聚合物,例如纤维素酯、纤维素醚和纤维素酯-醚。具体实例包括纤维素酰化物,纤维素二酰化物,纤维素三酰化物,乙酸纤维素,二乙酸纤维素,三乙酸纤维素,单纤维素烷基化物、二纤维素烷基化物和三纤维素烷基化物,单烯基化物、二烯基化物和三烯基化物,单合金化物、二合金化物和三合金化物等。其中,优选乙酸纤维素。所述半透膜可以通过已知方法由这种聚合物制备。

[0151] 除了上述之外,用于形成渗透泵组合物的半透膜的半透性聚合物的其他实例包括以下:纤维素乙醛二甲基乙酸酯;乙酸纤维素氨基甲酸乙酯;乙酸纤维素氨基甲酸甲酯;纤维素二甲氨基乙酸酯;半透性聚氨酯;半透性磺化聚苯乙烯;由阴离子和阳离子共沉淀形成的交联的选择性半透性聚合物,如美国专利第3,173,876号、第3,276,586号、第3,541,005号、第3,541,006号和第3,546,142号中所公开的;半透性聚合物,如美国专利第3,133,132号中所公开的;半透性聚苯乙烯衍生物;半透性聚(苯乙烯磺酸钠);半透性聚(乙烯基苄基三甲基氯化铵);和半透性聚合物,其在渗透通过半透性壁时显示出以每个大气压的静水压力差或渗透压差计 10^{-5} 至 10^{-2} (cc ml/cm hr atm)的液体渗透性。

[0152] 用于形成半透膜的这些示例性聚合物可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。

[0153] 半透膜可以含有通量调节剂。所述通量调节剂是指为了帮助调节通过半透膜的流体渗透性或流体体积而添加的物质。通量调节剂包括提高通量的物质(下文称为通量增强剂)或降低通量的物质(下文称为通量降低剂)。通量增强剂基本上是亲水的,而通量降低剂基本上是疏水的。

[0154] 通量调节剂的实例包括多元醇、聚烷撑二醇、聚亚烷基二醇、烷撑二醇的聚酯等。

[0155] 代表性的通量增强剂的实例包括聚乙二醇(平均分子量为190至9000,例如聚乙二

醇300、400、600、1500、3000、3350、4000、6000或8000)；低分子量二醇，例如聚丙二醇、聚丁二醇和聚戊二醇；聚亚烷基二醇，例如聚(1,3-丙二醇)、聚(1,4-丁二醇)和聚(1,6-己二醇)；脂肪酸，例如1,3-丁二醇、1,4-五亚甲基二醇和1,4-六亚甲基二醇；亚烷基三醇，例如甘油、1,2,3-丁三醇、1,2,4-己三醇和1,3,6-己三醇；酯，例如乙二醇二丙酸酯、乙二醇丁酸酯、丁二醇二丙酸酯和甘油乙酸酯。优选的通量增强剂包括丙二醇的双官能嵌段共聚物聚氧化烯衍生物(被称为Pluronic(BASF))等。

[0156] 典型的通量降低剂包括被烷基或烷氧基取代或同时被烷基和烷氧基取代的邻苯二甲酸酯，例如邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二甲氧基乙酯、邻苯二甲酸二甲酯和[邻苯二甲酸二(2-乙基己基)酯]；邻苯二甲酸芳基酯，例如邻苯二甲酸三苯酯和邻苯二甲酸丁酯苄酯；不溶性盐，例如硫酸钙、硫酸钡和磷酸钙；不溶性氧化物，例如二氧化钛；呈例如粉末或颗粒形式的聚合物，例如聚苯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚碳酸酯和聚砜；用长链烷基酯化的酯如柠檬酸酯；惰性和不透水的填料；与纤维素基成壁材料相容的树脂；等。

[0157] 此类示例性的通量调节剂可以单独使用，或者以两种以上的组合形式使用。

[0158] 例如，半透膜可含有其他物质，以便赋予半透膜柔韧性和伸长性能、使半透膜不那么脆、或者赋予半透膜撕裂强度。为此目的适当添加的材料的实例包括增塑剂。具体实例包括邻苯二甲酸酯增塑剂，例如邻苯二甲酸二苄酯、邻苯二甲酸二己酯、邻苯二甲酸丁辛酯、C₆-C₁₁直链邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸二异壬酯、邻苯二甲酸二异癸酯等。增塑剂的其他实例包括非邻苯二甲酸酯，例如甘油三乙酸酯、壬二酸二辛酯、环氧化妥尔酸酯、偏苯三酸三异辛酯、偏苯三酸三异壬酯、蔗糖乙酸异丁酸酯和环氧化大豆油。在半透膜中存在例如上述那些的增塑剂时，基于半透膜的所有组分的总量，增塑剂的量为约0.01质量%至30质量%以上。

[0159] 推动层含有用于推动化合物(I)的盐的组合物并且与药物层接触呈层状排列，例如，如图12所示。如上所述，推动层包含高溶胀性聚合物，其吸收水性液体或生物流体，并溶胀以通过制剂的释放口挤出化合物(I)的盐。高溶胀性聚合物优选为与水或水性生物流体相互作用并且大幅度溶胀或膨胀的溶胀性亲水性聚合物，并且通常表现出2倍至50倍的体积增加。高溶胀性聚合物可以是交联的或非交联的。在一个优选的实施方式中，所述聚合物优选地为至少交联的以产生过大而不能离开制剂的扩展聚合物网络。因此，在一个优选的实施方式中，可溶胀组合物在其有效寿命期间保留在制剂中。

[0160] 高溶胀性聚合物的实例包括数均分子量为10000至15000000的聚(环氧烷)，例如聚环氧乙烷，和数均分子量为500000至3500000的聚(碱金属羧甲基纤维素)(其中所述碱金属为钠、钾或锂)。高溶胀性聚合物的实例还包括包含形成水凝胶的聚合物的聚合物，例如Carbopol(注册商标)、酸性羧基聚合物、与聚烯丙基蔗糖交联的丙烯酸类聚合物(也称为羧基聚亚甲基)，和分子量为250000至4000000的羧基乙烯基聚合物；Cyanamer(注册商标)聚丙烯酰胺；交联的水溶胀性茛马来酸酐聚合物；Good-rite(注册商标)聚丙烯酸，分子量为80000至200000；Aqua-Keeps(注册商标)，由缩合葡萄糖单元组成的丙烯酸酯聚合物多糖，例如二酯交联聚葡聚糖；等。形成水凝胶的聚合物公开在美国专利第3,865,108号、第4,002,173号、第4,207,893号等中。

[0161] 此类示例性的高溶胀性聚合物可以单独使用，或者以两种以上的组合形式使用。

[0162] 渗透剂，有时也称为渗透溶质或渗透有效剂，可同时存在于药物层和推动层中。渗

透剂(渗透压调节剂)没有特别限制,只要它表现出跨半透膜的渗透活性梯度即可。其实例包括无机盐、无机酸、有机盐、有机酸、糖类、糖醇等。无机盐的实例包括氯化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸钠(磷酸三钠)、磷酸钾(磷酸三钾)、磷酸氢钠(磷酸二氢钠、磷酸氢二钠)、磷酸氢钾(磷酸二氢钾、磷酸氢二钾)、氯化钾、氯化锂、硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾、硫酸锂、酸性磷酸钾等。无机酸的实例包括形成上述无机盐的酸。有机盐的实例包括富马酸钠(富马酸二钠)、富马酸氢钠(富马酸一钠)、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、酒石酸钠、酒石酸钾钠、苹果酸钠(苹果酸二钠)、琥珀酸氢钠、琥珀酸钠(琥珀酸二钠)、马来酸氢钠、马来酸钠(马来酸二钠)、柠檬酸氢钠(柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠)、柠檬酸钠(柠檬酸三钠)等。有机酸的实例包括形成上述有机盐的酸。糖类和糖醇的实例包括甘露糖醇、葡萄糖、乳糖、果糖、蔗糖、山梨糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、乳糖等。这些可以是无水物或溶剂化物(例如水合物)。这些可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。

[0163] 药物层优选包含含有与化合物(I)的盐共有离子的添加剂。例如,当化合物(I)的盐为富马酸盐时,含有共有离子的添加剂的实例包括富马酸、富马酸一钠、富马酸二钠等。在这种情况下,共有离子是富马酸根离子。当化合物(I)的盐为磷酸盐时,含有共有离子的添加剂的实例包括磷酸钠(磷酸三钠)、磷酸钾(磷酸三钾)、磷酸氢钠(磷酸二氢钠、磷酸氢二钠)、磷酸氢钾(磷酸二氢钾、磷酸氢二钾)等。在这种情况下,共有离子是磷酸根离子。当化合物(I)的盐为盐酸盐时,含有共有离子的添加剂的实例包括氯化钠、氯化钾、氯化锂、氯化镁等。在这种情况下,共有离子是氯离子。当化合物(I)的盐为硫酸盐时,含有共有离子的添加剂的实例包括硫酸镁、硫酸钾、硫酸钠、硫酸锂等。在这种情况下,共有离子是硫酸根离子。当化合物(I)的盐为柠檬酸盐时,含有共有离子的添加剂的实例包括柠檬酸氢钠(柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠)、柠檬酸钠(柠檬酸三钠)等。在这种情况下,共有离子是柠檬酸根离子。当化合物(I)的盐为酒石酸盐时,含有共有离子的添加剂的实例包括酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、酒石酸钠、酒石酸钾钠等。在这种情况下,共有离子是酒石酸根离子。本领域技术人员可以根据所使用的化合物(I)的盐的类型了解与化合物(I)的盐的共有离子是什么,并且能够使用含有所述共有离子的添加剂。可以使用的含有与化合物(I)的盐共有离子的添加剂的其他实例如上所述。

[0164] 适用于制造渗透泵组合物或其组分的溶剂的实例包括不会不利地影响组合物中使用物质的水性或惰性有机溶剂。此类溶剂的实例包括选自水性溶剂、醇、酮、酯、醚、脂族烃、卤代溶剂、脂环族、芳族或杂环溶剂及其混合物中的至少一种。

[0165] 代表性的溶剂的实例包括丙酮、双丙酮醇、甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、甲基丙基酮、正己烷、正庚烷、乙二醇单乙醚、乙二醇单乙醚乙酸酯、二氯甲烷、二氯乙烷、二氯丙烷、四氯化碳、硝基乙烷、硝基丙烷、四氯乙烷、乙醚、异丙醚、环己烷、环辛烷、苯、甲苯、石脑油、1,4-二噁烷、四氢呋喃、二甘醇二甲醚、水、含有无机盐如氯化钠或氯化钙的水性溶剂,及其混合物(例如丙酮和水的混合物、丙酮和甲醇的混合物、丙酮和乙醇的混合物、二氯甲烷和甲醇的混合物,以及二氯乙烷和甲醇的混合物);等。

[0166] 药物层包含治疗有效量的化合物(I)的盐和载体。所述载体可以包含亲水性聚合物。所述亲水性聚合物可以提供例如药物组合物中的亲水性聚合物颗粒,其有助于化合物(I)的盐的均匀释放速率和受控释放模式。这些聚合物的实例包括数均分子量为100000至

750000的聚(环氧烷),例如聚(环氧乙烷)、聚(亚甲基氧化物)、聚(环氧丁烷)和聚(环氧己烷);以及数均分子量为40000至400000的聚(羧甲基纤维素),例如聚(碱金属羧甲基纤维素)、聚(羧甲基纤维素钠)、聚(羧甲基纤维素钾)、聚(羧甲基纤维素锂)等。药物组合物可以含有数均分子量为9200至125000的羟丙基烷基纤维素,例如羟丙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基丁基纤维素和羟丙基戊基纤维素,以改善组合物的释放特性;以及数均分子量为7000至75000的聚(乙烯基吡咯烷酮),以改善组合物的流动特性。在这些聚合物中,数均分子量为100000至300000的聚(环氧乙烷)是优选的。

[0167] 可以存在于药物层中的其他载体包括当单独使用或与另一种渗透剂一起使用时表现出足够渗透活性的碳水化合物。此类碳水化合物包括单糖、二糖和多糖。代表性实例包括糖类,例如麦芽糖糊精(即通过玉米淀粉水解产生的葡萄糖聚合物)、乳糖、葡萄糖、棉子糖、蔗糖、甘露糖醇和山梨糖醇。优选的麦芽糖糊精是右旋糖当量(DE)为20以下,优选DE为约4至约20,并且更优选DE为9至20的那些。优选使用DE为9至12的麦芽糖糊精。碳水化合物(优选麦芽糖糊精)是优选的,因为它们可用于药物层而不添加另一种渗透剂,并且赋予组合物长期稳定性。

[0168] 药物层是例如通过压缩载体和药物形成的均质干燥组合物。药物层可以由研磨的药物和添加的聚合物的颗粒形成。可以使用已知技术进行造粒,例如造粒、喷雾干燥、筛分、冻干、粉碎、研磨、切碎等。这种造粒可以使用例如高速搅拌造粒机、挤压造粒机、流化床造粒机和辊压机的装置进行。

[0169] 药物层可以含有一种或多种表面活性剂,以及一种或多种崩解剂。此类表面活性剂的实例包括HLB值为约10至25的表面活性剂(具体来说,聚乙二醇400单硬脂酸酯、聚氧乙烯-4-脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧乙烯-20-脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯-20-脱水山梨糖醇单棕榈酸酯、聚氧乙烯-20-单月桂酸酯、聚氧乙烯-40-硬脂酸酯、油酸钠等)。崩解剂的实例包括淀粉、粘土、纤维素、褐藻胶、树胶、交联淀粉、纤维素、聚合物等。优选的崩解剂包括玉米淀粉、马铃薯淀粉、交联羧甲基纤维素、交聚维酮、羟基乙酸淀粉钠、Veegum HV、甲基纤维素、琼脂、膨润土、羧甲基纤维素、褐藻酸、瓜尔豆胶等。

[0170] 药物层还可以含有轻质无水硅酸等。

[0171] 半透膜可以在双层压缩核心的表面上形成,例如,通过锅包衣。更具体来说,半透膜可以通过将用于形成半透膜的组合物喷洒于在旋转锅中翻滚的包含药物层和推动层的压缩双层核心的表面上来形成。除了锅包衣之外的包衣技术也可以用于包覆压缩核心。例如,半透膜可以通过使用空气悬浮程序的技术形成。该程序包括将压缩核心悬浮在空气流和形成半透膜的组合物中,并使其翻滚直到在核心上形成半透膜。空气悬浮程序非常适合独立形成半透膜。这种空气悬浮技术是已知的(例如,美国专利第2,799,241号)。也可以使用Wurster(注册商标)空气悬浮包衣机或AeromaticR(注册商标)空气悬浮包衣机。

[0172] 在用半透膜包覆后,将半透膜干燥,例如,在强制通风炉中,或在具有受控温度和湿度的炉中,从而除去溶剂。考虑到可用的设备、环境条件、溶剂、包衣材料、包衣厚度等,可以适当地选择干燥条件。

[0173] 根据本公开的经口药物组合物可以通过利用已知的配制技术来生产。例如,所述经口药物组合物可以通过现有的湿法造粒技术或干法造粒技术来制造。更具体来说,例如,在湿法造粒技术的情况下,使用有机溶剂如变性无水酒精作为造粒溶液;以及将药物和添

加剂在造粒机中混合并使用溶剂连续造粒,从而获得颗粒。添加造粒溶液直至形成湿混合物,并且使湿块混合物通过预先安装在烘箱托盘上的筛网。然后将混合物在强制空气烘箱中干燥。另一种造粒方法是在流化床造粒机中对每个层的粉末组分进行造粒的操作。粉末组分在造粒机中干混后,将造粒液喷洒在粉末上。包衣粉末在造粒机中干燥。通过这些方法获得的干颗粒在具有粉碎机构的造粒机中进行分级。然后添加润滑剂,例如硬脂酸镁,并使用掺合器(例如,V型掺合器或可移动掺合器(手提式掺合器))混合成颗粒。如此获得的组合物通过使用例如Manesty(注册商标)压机或Korsch LCT压机进行压制而成层。为了生产两层核心,首先压制含药物层;然后将通过湿法造粒技术以类似方式生产的推动层的湿混合物压在所述含药物层上。如果需要,用水溶性聚合物包覆压缩的双层核心,然后用如上所述的半透膜材料包覆。在组合物的药物层末端提供一个或多个出口(孔)。如果需要,可以施加水溶性外包衣,并且所述外包衣的包衣可以是有色的或透明的。

[0174] 此外,例如,当使用干法造粒技术作为替代方法时,使用辊压成型机将预混合物组合物成型为层状产物,并且使用具有粉碎机构的筛分研磨机将层状产物粉碎成颗粒并进行分级。以与上述相同的方式将润滑剂如硬脂酸镁添加到分级的颗粒中,使用掺合器混合成颗粒,并以与上述制备方法中相同的方式进行压制。

[0175] 渗透泵组合物具有至少一个释放口。所述释放口在组合物的制造期间或使用时在液体环境中的组合物的药物递送期间提供。表述“释放口”的含义包括例如通道、开口、孔口和内腔(孔)。该表述还包括由物质或聚合物从外壁侵蚀、溶解或浸出而形成的孔。这样的物质或聚合物包括例如半透膜中的易侵蚀聚(乙醇酸)或聚(乳酸);凝胶状细丝;水可除去的聚(乙烯醇);和可浸出化合物,例如选自无机盐、有机盐、氧化物和碳水化合物的流体可除去的孔形成物质。例如,释放口可以通过浸出选自山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖、果糖、麦芽糖醇、麦芽糖、糊精、葡萄糖、甘露糖、半乳糖、塔罗糖、氯化钠、氯化钾和柠檬酸钠的至少一种物质以提供具有适于药物均匀释放的孔径的孔而形成。释放口可以具有任何形状,例如圆形、矩形、正方形或椭圆形,只要药物可以以均匀的速率从组合物中释放即可。渗透泵组合物可以具有一个或多个以规则间隔提供的释放口。释放口的孔口口径没有特别限制,只要可以与压缩核心配合控制药物的释放即可。优选地,释放口的孔口口径为0.1mm至3mm。为了形成释放口,可以使用例如钻穿半透膜的技术,例如机械钻孔和激光钻孔。用于形成这种释放口的装置是已知的(例如,美国专利第3,916,899号和美国专利第4,088,864号)。

[0176] 以游离碱的重量计,经口药物组合物中化合物(I)的盐的量在例如每个剂型小于约1mg至约200mg以上的范围内。例如,下述实施例中的渗透泵组合物的药物层含有30mg(以游离碱计)的化合物(I)。渗透泵组合物具有约10小时以上的 T_{90} 值。化合物(I)的盐在施用后约3至4小时内开始以均匀的速率释放,并且以均匀的速率释放持续至少约12小时的长时段。此后药物释放进一步持续数小时,直至制剂被消耗完。

[0177] 根据本公开的经口药物组合物优选地在长时段内以相对均匀的释放速率释放药物。当施用于患者时,根据本公开的经口药物组合物在患者中提供的血浆药物浓度在长时段内的波动小于用常规医药剂(例如,立即释放制剂)获得的波动。当施用根据本公开的经口药物组合物时,比在施用常规医药剂(例如,立即释放制剂)后出现稳态血浆浓度峰值稍晚的时间出现峰值,并且该峰值小于常规医药剂施用后观察到的峰值;因此,所述组合物可以提供治疗有效的平均稳态血液浓度。

[0178] 本公开包括通过向患者经口施用根据本公开的经口药物组合物来治疗对化合物(I)的治疗有响应的疾病状态和病状的方法。使用适合于在至少约4小时、优选5至30小时、更优选10至24小时并且甚至更优选15至24小时的时间段以均匀释放速率释放化合物(I)的制剂实施该方法。

[0179] 对于精神分裂症的治疗,上述方法的实施对于以少于一天一次的频率向患者经口施用根据本公开的经口药物组合物的目的是优选的。可以临床诊断为精神分裂症症状的其他疾病状态和病状可以用根据本公开的控释经口药物组合物进行治疗。

[0180] 尽管这不是限制性的,当经口施用于人(特别是成人)时,根据本公开的经口药物组合物优选将化合物(I)的稳态血液浓度维持在例如15ng/mL至400ng/mL或50ng/mL至300ng/mL的范围内持续1周。

[0181] 呈0.5mg、1mg和2mg片剂形式的含有化合物(I)的普通片剂(非控释制剂)已经在包括日本、美国和欧洲在内的许多国家市售。在临床试验中,普通片剂已证实对例如精神分裂症的CNS疾病是安全且有效的;并且已经进行了详细的药代动力学分析。考虑到关于普通片剂的这些信息,可以理解当施用于人时,任何能够将化合物(I)的稳态血液浓度维持在例如15ng/mL至400ng/mL或50ng/mL至300ng/mL的范围内的经口药物组合物,可以用于预防或治疗CNS疾病如精神分裂症,其方式与已经市售的普通片剂相同。

[0182] 因此,根据本公开的经口药物组合物可以低于每天一次的频率经口施用;例如,它可以每周一次经口施用。根据本公开的经口药物组合物可以一次施用一片,或者一次施用两片以上;例如,其可以一次施用两片、三片、四片或五片。本领域技术人员将能够根据例如普通片剂的药代动力学信息,适当确定根据本公开的经口药物组合物达到上述血液浓度的剂量;并且基于根据本公开的经口药物组合物的单剂量施用方案和多剂量施用方案进行评估。例如,以化合物(I)的游离碱的重量计,每剂的剂量可以是约5至60mg、约10至60mg、约20至60mg、或约45至60mg。

[0183] 如上所述,在根据本公开的经口药物组合物中,一个特别优选的实施方式是渗透泵控释系统的经口固体药物制剂。在渗透泵控释系统的经口固体药物制剂中,下文更详细地描述了特别优选的实施方式。注意,以下描述可能与上述描述部分重叠。以下描述不妨碍上述描述的应用。

[0184] 渗透泵控释系统的经口固体药物制剂优选具有如下结构,其中由药物层和推动层层压形成的核心制剂用半透膜包覆,并且所述药物层包含化合物(I)的盐。所述制剂的一个实施方式包括图12中所示的制剂。

[0185] 药物层与推动层的质量比率为例如每100质量份药物层约20至125质量份推动层。该范围的上限或下限为例如25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115或120质量份。所述范围可以是例如35至100质量份,或40至60质量份。

[0186] 药物层与推动层的质量比率可以例如在约0.8至5的范围内。所述质量比率的上限或下限可以是例如0.9、1、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8或4.9。例如,药物层与推动层的质量比率可以在约1至4、或约2至3的范围内。更具体来说,所述质量比率可以是2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9或3.0。

[0187] 化合物(I)的盐没有特别限制,只要它是药学上可接受的盐即可。实例包括上述各

种金属盐、无机碱盐、有机碱盐、无机酸盐、有机酸盐等。所述盐优选是例如富马酸盐、盐酸盐、硫酸盐等,并且特别优选富马酸盐。

[0188] 所述盐包括盐的溶剂化物,并且可以以溶剂化物的形式存在于药物制剂中。溶剂化物的实例包括水合物、甲醇溶剂化物、乙醇溶剂化物等。溶剂化物可以是单溶剂化物、二溶剂化物、三溶剂化物等。例如,溶剂化物可以是一水合物、二水合物、三水合物等。这种盐的溶剂化物的特别优选的实例是例如富马酸盐一水合物。

[0189] 以游离碱的重量计,药物层中化合物(I)的盐的量可以在例如约5至200mg的范围内。该范围的上限或下限为例如10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190或195mg。以化合物(I)的游离碱的重量计,化合物(I)的盐的量可以在例如约5至60mg、约15至150mg、或约20至100mg的范围内。

[0190] 药物层中所含的化合物(I)的盐的量可以为例如药物层的约1质量%至35质量%。所述范围的上限或下限为例如2质量%、3质量%、4质量%、5质量%、6质量%、7质量%、8质量%、9质量%、10质量%、11质量%、12质量%、13质量%、14质量%、15质量%、16质量%、17质量%、18质量%、19质量%、20质量%、21质量%、22质量%、23质量%、24质量%、25质量%、26质量%、27质量%、28质量%、29质量%、30质量%、31质量%、32质量%、33质量%或34质量%。所述范围可以是例如约2质量%至30质量%、或约5质量%至20质量%。

[0191] 除了盐之外,药物层可以含有添加剂,例如渗透剂和亲水性聚合物。

[0192] 药物层中所含的渗透剂没有特别限制,只要它表现出通过半透膜的渗透压梯度即可。实例包括无机盐、无机酸、有机盐、有机酸、糖类、糖醇等。无机盐的实例包括氯化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸钠(磷酸三钠)、磷酸钾(磷酸三钾)、磷酸氢钠(磷酸二氢钠、磷酸氢二钠)、磷酸氢钾(磷酸二氢钾、磷酸氢二钾)、氯化钾、氯化锂、硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾、硫酸锂、酸性磷酸钾等。无机酸的实例包括形成上述无机盐的酸。有机盐的实例包括富马酸钠(富马酸二钠)、富马酸氢钠(富马酸一钠)、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、酒石酸钠、酒石酸钾钠、苹果酸钠(苹果酸二钠)、琥珀酸氢钠、琥珀酸钠(琥珀酸二钠)、马来酸氢钠、马来酸钠(马来酸二钠)、柠檬酸氢钠(柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠)、柠檬酸钠(柠檬酸三钠)等。有机酸的实例包括形成上述有机盐的酸。糖和糖醇的实例包括甘露糖醇、葡萄糖、乳糖、果糖、蔗糖、山梨糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、乳糖等。这些可以是无水物或溶剂化物(例如水合物)。这些可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。药物层中所含的渗透剂优选含有与化合物(I)的盐的共有离子。例如,当盐为富马酸盐时,含有与富马酸盐共有离子的渗透剂的实例包括富马酸、富马酸一钠、富马酸二钠等。渗透剂可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。

[0193] 基于药物层的重量,药物层中渗透剂的含量为例如约1质量%至50质量%。所述范围的上限或下限为例如2质量%、3质量%、4质量%、5质量%、6质量%、7质量%、8质量%、9质量%、10质量%、11质量%、12质量%、13质量%、14质量%、15质量%、16质量%、17质量%、18质量%、19质量%、20质量%、21质量%、22质量%、23质量%、24质量%、25质量%、26质量%、27质量%、28质量%、29质量%、30质量%、31质量%、32质量%、33质量%、34质量%、35质量%、36质量%、37质量%、38质量%、39质量%、40质量%、41质量%、42质量%、43质量%、44质量%、45质量%、46质量%、47质量%、48质量%或49质量%。例如,所述范围

可以是10质量%至38质量%或15质量%至35质量%。

[0194] 药物层中所含的亲水性聚合物的实例包括聚环氧乙烷、聚乙二醇等。优选地,聚环氧乙烷是低粘度聚环氧乙烷。更具体来说,聚环氧乙烷优选是平均分子量为约100000至300000的聚环氧乙烷,并且更优选是平均分子量为约150000至250000或180000至220000的聚环氧乙烷。优选地,聚乙二醇是例如其中平均聚合约4000至8000、优选约4500至7500、约5000至7000、或约5500至6500个环氧乙烷单元的聚合物。为了抑制药物在制剂中的重结晶,药物层可以含有纤维素基水溶性聚合物作为亲水性聚合物,例如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基烷基纤维素(例如,羟丙基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基丁基纤维素和羟丙基戊基纤维素)、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、聚乙烯吡咯烷酮、共聚维酮等。羟丙基烷基纤维素特别优选是羟丙基甲基纤维素。羟丙基甲基纤维素优选具有例如约16%至30%、更优选约27%至30%的甲氧基含量。此类亲水性聚合物可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。

[0195] 如上所述,根据本公开的经口药物组合物优选包含含有纤维素水溶性聚合物的含药物组合物。因此,药物层优选含有纤维素基水溶性聚合物作为亲水性聚合物。

[0196] 药物层的亲水性聚合物含量为例如药物层的约5重量%至94重量%。所述范围的上限或下限为例如6质量%、7质量%、8质量%、9质量%、10质量%、11质量%、12质量%、13质量%、14质量%、15质量%、16质量%、17质量%、18质量%、19质量%、20质量%、21质量%、22质量%、23质量%、24质量%、25质量%、26质量%、27质量%、28质量%、29质量%、30质量%、31质量%、32质量%、33质量%、34质量%、35质量%、36质量%、37质量%、38质量%、39质量%、40质量%、41质量%、42质量%、43质量%、44质量%、45质量%、46质量%、47质量%、48质量%、49质量%、50质量%、51质量%、52质量%、53质量%、54质量%、55质量%、56质量%、57质量%、58质量%、59质量%、60质量%、61质量%、62质量%、63质量%、64质量%、65质量%、66质量%、67质量%、68质量%、69质量%、70质量%、71质量%、72质量%、73质量%、74质量%、75质量%、76质量%、77质量%、78质量%、79质量%、80质量%、81质量%、82质量%、83质量%、84质量%、84质量%、85质量%、86质量%、87质量%、88质量%、89质量%、90质量%、91质量%、92质量%或93质量%。例如,所述范围可以是20质量%至90质量%。

[0197] 当含有药物的组合物特别含有纤维素基水溶性聚合物时,基于药物层的重量,药物层中的纤维素基水溶性聚合物的含量为例如约5质量%至40质量%、或约10质量%至30质量%、或约10质量%至20质量%。

[0198] 当药物层特别同时含有(i)聚环氧乙烷和(ii)选自羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟丙基烷基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、聚乙烯吡咯烷酮和共聚维酮中的至少一种作为亲水性聚合物时,基于药物层的重量,组分(i)的含量可以是10质量%至60质量%并且组分(ii)的含量可以是约5质量%至40质量%。

[0199] 药物层还可以含有其他添加剂。此类添加剂的实例包括润滑剂、流化剂等。优选的润滑剂的实例包括硬脂酸镁。优选的流化剂的实例包括二氧化硅(特别是轻质无水硅酸)。

[0200] 基于药物层的重量,药物层含有例如约0.1质量%至5质量%或约0.2质量%至3质量%的量的润滑剂(特别是硬脂酸镁)。基于药物层的重量,药物层可以含有例如0.1质量%至5质量%或约0.1质量%至3质量%的量的流化剂(特别是二氧化硅)。

[0201] 推动层还包含用于挤出化合物(I)的盐的组分。所述组分的实例包括高溶胀性聚合物。高溶胀性聚合物的实例包括聚环氧烷,并且更具体地包括聚环氧乙烷。优选地,推动层中所含的聚环氧乙烷是高粘度聚环氧乙烷;并且更具体来说,例如,平均分子量为例如约3000000至7000000、约4000000至7000000、或约4000000至6000000的聚环氧乙烷。

[0202] 推动层中高溶胀性聚合物的量可能根据例如药物层中药物的性质和含量的因素而改变;然而,它可以是允许药物通过溶胀以期望的释放速率从药物层洗脱的任何量。例如,基于推动层的重量,高溶胀性聚合物的含量为50质量%至90质量%、50质量%至85质量%、50质量%至80质量%、55质量%至75质量%、或约60质量%至70质量%。

[0203] 推动层还可以含有其他添加剂。例如,推动层可以含有渗透剂。推动层中的渗透剂的实例包括无机盐、无机酸、有机盐、有机酸、糖类、糖醇等。无机盐的实例包括氯化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸钠(磷酸三钠)、磷酸钾(磷酸三钾)、磷酸氢钠(磷酸二氢钠、磷酸氢二钠)、磷酸氢钾(磷酸二氢钾、磷酸氢二钾)、氯化钾、氯化锂、硫酸镁、氯化镁、硫酸钾、硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾、硫酸锂、酸性磷酸钾等。无机酸的实例包括形成上述无机盐的酸。有机盐的实例包括富马酸钠(富马酸二钠)、富马酸氢钠(富马酸一钠)、酒石酸氢钠、酒石酸氢钾、酒石酸钠、酒石酸钾钠、苹果酸钠(苹果酸二钠)、琥珀酸氢钠、琥珀酸钠(琥珀酸二钠)、马来酸氢钠、马来酸钠(马来酸二钠)、柠檬酸氢钠(柠檬酸二氢钠、柠檬酸氢二钠)、柠檬酸钠(柠檬酸三钠)等。有机酸的实例包括形成上述有机盐的酸。糖类和糖醇的实例包括甘露糖醇、葡萄糖、乳糖、果糖、蔗糖、山梨糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、乳糖等。这些可以是无水物或溶剂化物(例如水合物)。

[0204] 推动层中所含的渗透剂的优选实例包括氯化钠、氯化钾、富马酸氢钠、富马酸钠、碳酸氢钠、碳酸钠、磷酸氢钠、磷酸钠、磷酸氢钾、磷酸钾、硫酸钠、果糖、蔗糖、木糖醇、山梨糖醇、葡萄糖、甘露糖醇、赤藓糖醇和乳糖。特别优选碳酸氢钠。此类渗透剂可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。

[0205] 在推动层中,基于推动层的重量,渗透剂优选以例如5质量%至50质量%、15质量%至50质量%、20质量%至50质量%、25质量%至45质量%、或约30质量%至40质量%的量存在。

[0206] 推动层还可以含有其他添加剂。此类添加剂的实例包括润滑剂、流化剂、颜料等。润滑剂的优选实例包括硬脂酸镁。流化剂的优选实例包括二氧化硅(特别是轻质无水硅酸)。颜料的优选实例包括氧化铁。

[0207] 基于推动层的重量,推动层可以含有例如0.1质量%至5质量%的润滑剂(特别是硬脂酸镁)。基于推动层的重量,推动层可以含有例如约0.1质量%至5质量%或0.1质量%至3质量%的流化剂(特别是硅酸二氧化物)。此外,推动层可以含有例如0.1质量%至2质量%的量的颜料(特别是氧化铁)。

[0208] 用于包覆核心制剂的半透膜包括例如纤维素基聚合物,优选如上所述的乙酸钠纤维素。半透膜还可以含有通量调节剂。如上所述,所述通量调节剂优选是例如聚乙二醇(特别是平均分子量为约2000至6000、约3000至5000、或约3000至6000的聚乙二醇)。

[0209] 基于半透膜的重量,半透膜可以含有例如约70质量%至100质量%或75质量%至95质量%的量的纤维素聚合物。基于半透膜的重量,半透膜可以含有约0.01质量%至30质量%或约5质量%至25质量%的量的通量调节剂。

[0210] 半透膜的包衣量优选为允许对例如水和生物流体的外部流体具有高渗透性并且对化合物(I)的盐、高溶胀性聚合物等基本上不可渗透的量。半透膜的量可以是例如每100质量份的核心制剂约5至25质量份的量。该范围的上限或下限为例如6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24质量份。所述范围可以是例如约5至25重量份。

[0211] 在渗透泵控释系统的经口固体药物制剂中,可在核心制剂和半透膜之间施加水溶性聚合物包衣。换句话说,所述制剂可以具有这样的结构,其中水溶性聚合物膜和半透膜依次层压(优选施加用于包衣)在核心制剂上。

[0212] 水溶性聚合物膜可以含有那些上述作为可包含在药物层中的亲水性聚合物作为水溶性聚合物。在此类聚合物中,例如,羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物和聚乙烯吡咯烷酮是优选的。此类水溶性聚合物可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。当水溶性聚合物膜含有羟丙基甲基纤维素时,例如,水溶性聚合物膜的60质量%至100质量%可以是羟丙基甲基纤维素。当水溶性聚合物膜含有聚乙烯吡咯烷酮时,例如,水溶性聚合物膜的0至40质量%可以是聚乙烯吡咯烷酮。

[0213] 水溶性聚合物膜可以以例如每100质量份的核心制剂约1至15质量份的量存在。

[0214] 本公开的经口固体药物制剂可以例如作为含有上述组分并且不具有有色包衣层的裸片剂使用。例如,从赋予制剂独特性或长期储存稳定性和防止光降解的观点来看,优选制备包覆有有色包衣层的片剂。根据需要,包衣层可以另外含有通常用于经口施用的药品的包衣处理(成膜)的药物添加剂,例如包衣剂、增塑剂、分散剂和消泡剂。如果设置有色包衣层,则所述有色包衣层优选为最外层。所述有色包衣层可以使用已知的包衣剂。例如,代表性的预混添加剂,如Opadry,可以用作包衣剂。优选的实例包括包含羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物、聚乙烯醇-丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物等作为基材的包衣剂;并且还可包含着色剂、润滑剂、增塑剂等。

[0215] 根据本公开的渗透泵控释系统的经口固体药物制剂的一个优选实例是包含核心制剂的制剂,所述核心制剂包括药物层和推动层,

[0216] 其中

[0217] 所述药物层包含

[0218] 以游离碱的重量计,5至200mg的化合物(I)的盐,

[0219] 基于所述药物层的重量,1质量%至50质量%的含有与所述盐共有离子的添加剂,

[0220] 基于所述药物层的重量,5质量%至94质量%的亲水性聚合物,

[0221] 基于所述药物层的重量,0.1质量%至5质量%的润滑剂,和

[0222] 基于所述药物层的重量,0.1质量%至5质量%的流化剂,

[0223] 所述推动层包含

[0224] 基于所述推动层的重量,50质量%至90质量%的高溶胀性聚合物,

[0225] 基于所述推动层的重量,5质量%至50质量%的渗透剂,

[0226] 基于所述推动层的重量,0.1质量%至5质量%的润滑剂,和

[0227] 基于所述推动层的重量,0.1质量%至2重量%的颜料,

[0228] 基于100质量份的核心制剂,所述核心制剂包含5质量份至25质量份的半透膜和1质量份至15质量份的水溶性聚合物膜,

[0229] 基于所述半透膜的重量,所述半透膜包含70质量%至100质量%的纤维素基聚合

物和0.01质量%至30质量%的水溶性通量调节剂,并且

[0230] 所述核心制剂任选地包含有色包衣层。

[0231] 如上所述,根据本公开的经口药物组合物的另一个优选实施方式可以是例如水凝胶持续释放组合物。更具体来说,根据本公开的水凝胶持续释放组合物(水凝胶持续释放制剂)包含化合物(I)的盐作为活性成分,并且还包含含有与所述盐共有离子的添加剂。水凝胶持续释放组合物优选为例如水凝胶基质片剂。水凝胶基质片剂是一种已知的技术,其中药物的释放是由水凝胶控制的,水凝胶是通过(在肠溶片剂的情况下,由于胃排泄后pH值升高导致包衣膜溶解,然后)在胃肠道中吸收水分形成的。

[0232] 作为水凝胶基质片剂中的持续释放基质(水凝胶形成基质),可以使用例如上述亲水性聚合物。可用的碱的具体实例包括纤维素基水溶性聚合物、聚环氧烷(例如聚环氧乙烷)、聚烷撑二醇(例如聚乙二醇)、聚乙烯醇等。作为持续释放基材,上述亲水性聚合物可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。特别优选的持续释放基材含有至少一种纤维素基水溶性聚合物。当除纤维素基水溶性聚合物之外的亲水性聚合物(例如聚环氧乙烷)主要用作持续释放基质时,亲水性聚合物优选与至少一种纤维素基水溶性聚合物组合。

[0233] 作为纤维素基水溶性聚合物,可以优选使用例如制药科学领域中已知的纤维素基水溶性聚合物。优选的实例包括纤维素基水溶性聚合物,其具有其中纤维素的一些OH基团的氢原子被甲基和/或羟丙基代替的结构。具体实例包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素等。纤维素基水溶性聚合物可以单独使用,或者以两种以上的组合形式使用。

[0234] 纤维素基水溶性聚合物可以是任何纤维素基水溶性聚合物。例如,可以使用以2%水溶液的形式测得粘度为2.5至35000mm²/s的纤维素水溶性聚合物。特别优选使用以2%水溶液的形式测得粘度为2.5至17.5mm²/s的纤维素基水溶性聚合物。

[0235] 当纤维素基水溶性聚合物(例如,羟丙基纤维素)主要用作持续释放基质时,纤维素基水溶性聚合物以2%水溶液的形式测得粘度为80至35000mm²/s。本文中使用的亲水性聚合物的短语“主要”是指,基于持续释放基质的总质量,亲水性聚合物的量为50质量%以上,例如,80质量%以上,或90质量%以上。

[0236] 基于核心片剂的重量,核心片剂可以含有例如约30质量%至90质量%、或约50质量%至80质量%的持续释放基质。

[0237] 作为与水凝胶基质片剂中的化合物(I)的盐共有离子的添加剂,可以适当使用上述添加剂。基于核心片剂的质量,水凝胶基质片剂可以包含例如约1质量%至50质量%、或约10质量%至30质量%的量的添加剂。

[0238] 水凝胶基质片剂还可以含有其他添加剂。此类添加剂的实例包括润滑剂、流化剂等。优选的润滑剂的实例包括硬脂酸镁等。基于核心片剂的重量,水凝胶基质片剂可以含有例如0.1质量%至5质量%、或0.2质量%至3质量%的量的润滑剂。优选的流化剂的实例包括二氧化硅(特别是轻质无水硅酸)。基于核心片剂的质量,水凝胶基质片剂可以含有例如约0.1质量%至5质量%、或约0.1质量%至3质量%的量的流化剂。

[0239] 水凝胶基质片剂更优选地包含肠溶包衣。肠溶包衣可以使用已知的肠溶包衣组合物。例如,可以优选使用含有肠溶基质如Eudragit、增塑剂如柠檬酸三乙酯和润滑剂如滑石的肠溶包衣组合物。水凝胶基质片剂优选包含肠溶包衣,其量例如每100质量份的核心片

剂约1至40质量份、或10至30质量份。

[0240] 根据本公开的水凝胶持续释放制剂的一个优选实例是如下制剂,其含有以化合物(I)的游离碱重量计5至200mg化合物(I)的盐;还含有基于核心片剂的质量为1质量%至50质量%的含有与化合物(I)的盐共有离子的添加剂,基于核心片剂的质量为30质量%至90质量%的持续释放基材,以及基于核心片剂的质量为0.1质量%至5质量%的润滑剂;并且还包含基于100质量份的核心制剂为1质量%至40质量份的量的肠溶包衣。

[0241] 在本说明书中,术语“包含”包括“基本上由……组成”和“由……组成”。此外,本公开包括本文描述组分的任何和所有组合。

[0242] 本公开的上述实施方式中描述的各种特征(特性、结构、功能等)可以以任何方式组合以说明本公开中包括的主题。也就是说,本公开包括包含本文所述的可组合特性的任何组合的所有主题。

[0243] 实施例

[0244] 下面参考实施例、试验例等更具体地描述本发明。然而,本公开不限于这些实施例。化合物(I)是指7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮。

[0245] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮富马酸盐的制备

[0246] 将4.22kg富马酸于32.5L水和22.16kg乙醇中的悬浮液在回流下搅拌以溶解富马酸(回流温度:约82℃)。将得到的溶液过滤,同时用11.86kg乙醇洗涤,得到富马酸溶液。将15.0kg的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮于25.96kg水、8.32kg乙酸和34.0L乙醇中的悬浮液在回流下搅拌以溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(回流温度:约83℃)。将得到的溶液添加到富马酸溶液中,然后过滤,同时用11.86kg乙醇洗涤。将滤液在回流下搅拌15分钟(回流温度:约82℃),然后冷却至30℃以下,并分离成固体和液体。将得到的固体用水洗涤,在80℃干燥,然后润湿,得到16.86kg的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮富马酸盐。

[0247] 红外吸收光谱

[0248] 通过上述方法制备的富马酸盐的IR光谱使用由岛津制作所(Shimadzu Corporation)制造的傅里叶变换红外分光光度计(IRPrestige-21)通过KBr片法测量。如图11a所示,IR光谱在 3657cm^{-1} 、 1711cm^{-1} 、 1643cm^{-1} 、 1416cm^{-1} 、 1227cm^{-1} 和 839cm^{-1} 的波数处显示出吸收。

[0249] 粉末X射线衍射

[0250] 通过上述方法制备的富马酸盐的粉末X射线衍射是使用由Bruker AXS制造的X射线衍射仪(D8 ADVANCE)测量。图11b示出了富马酸盐的粉末X射线衍射图。如图11b所示,在 $2\theta=7.6^\circ$ 、 15.1° 、 17.7° 、 18.9° 和 19.2° 处观察到衍射峰。在 $2\theta=9.8^\circ$ 、 11.3° 、 12.2° 、 14.0° 、 16.5° 、 17.0° 、 21.2° 、 22.3° 、 22.7° 、 23.8° 、 24.2° 、 24.7° 、 25.4° 、 26.5° 、 26.9° 、 27.9° 、 28.9° 、 31.9° 、 32.3° 、 32.6° 和 34.2° 处观察到其他峰。

[0251] 水含量的测量

[0252] 测量所制备的富马酸盐的水含量。具体来说,使用由Metrohm制造的水含量测量装置(Titrando 852),通过卡尔费休(Karl Fischer)法(库仑滴定法)测量水含量。结果证实

富马酸盐的水含量为3.01重量%。

[0253] 药物持续释放制剂的制备与评估1

[0254] 根据已知的一般生产方法生产包含双层压缩核心的渗透泵控释组合物(制剂),所述双层压缩核心包含用于提供化合物(I)的盐的持续释放的药物层和推动层。更具体来说,分别生产了含有化合物(I)的盐和其他惰性剂的药物层组合物,以及含有渗透剂和高粘性聚合物的推动层组合物;并且然后使用已知的核心压缩技术将每种组合物压缩成双层片剂核心。

[0255] 随后,用包含水溶性聚合物的组合物包覆双层压缩核心。作为水溶性聚合物的组合物,将羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素;TC-5,由信越化学株式会社(Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd.)生产)和聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮;Kollidon K30,BASF)(70:30(W/W%))溶解在水中至8%的固体含量以制备包衣溶液。使用锅包衣机将该水溶性聚合物包衣溶液包覆在如上制备的双层压缩核心上,直到包衣组分占双层压缩核心质量的10%。

[0256] 此外,用半透膜组合物包覆所得的水溶性包衣双层压缩核心。作为半透膜组合物,将乙酸纤维素和聚乙二醇4000(85:15(W/W%))在作为溶剂的丙酮/水(95:5(W/W%))中溶解至固体含量为5%,从而获得包衣溶液。使用锅包衣机将该包衣溶液施加到上文生产的水溶性包衣双层压缩核心上,直到包衣组分占双层压缩核心质量的10%。将包衣核心从锅包衣机中取出,然后使用架式干燥机在40℃下进行干燥处理24小时。

[0257] 如此包衣的双层压缩核心使用自动激光器在药物层侧表面上设置有直径为0.8mm的药物释放口以制备渗透泵制剂。

[0258] 下面的表1示出了渗透泵制剂的组分。

[0259] 表1

制剂(毫克/单位)		实施例 1-1	实施例 1-2	实施例 1-3	实施例 1-4	实施例 1-5
核心片剂组分						
[0260] 药物层	化合物(I)的富马酸盐	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27
	低粘度聚环氧乙烷	89.73	89.73	89.73	89.73	89.73
	富马酸	30.00	-	-	-	-
	富马酸一钠	-	30.00	-	-	-
	碳酸氢钠	-	-	30.00	-	-
	D-甘露糖醇	-	-	-	30.00	-
	聚乙二醇 6000	-	-	-	-	30.00
[0260] 推动层	硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
	高粘度聚环氧乙烷	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40
	碳酸氢钠	24.00	24.00	24.00	24.00	24.00
	氧化铁	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
	硬脂酸镁	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
小计		230.00	230.00	230.00	230.00	230.00
包衣组分						
水溶性聚合物	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10
	Kollidon K30	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90
半透膜组分	乙纤维素	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55
	PEG 4000	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45
	小计	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00
总计		276.00	276.00	276.00	276.00	276.00

[0261] 对实施例中获得的制剂进行以下试验例1和试验例2,并评估。

[0262] 作为低粘度聚环氧乙烷,使用POLYOX(注册商标)WSR N-80(平均分子量:约200000,粘度:55至90mPa·s(5%W/V水溶液,25℃))。作为高密度聚环氧乙烷,使用POLYOX(注册商标)WSR凝结剂(平均分子量:5000000,粘度:5500至7500mPa·s(1%W/V水溶液,25℃))。

[0263] 试验例1

[0264] 通过在24小时内以30分钟至2小时的间隔测量化合物(I)的每种盐的溶出率来评估实施例中获得的制剂的释放速率。溶出试验是根据第15版日本药典溶出试验法2(浆法)进行。作为试验液,使用900mL的0.05mol/L的乙酸缓冲溶液(pH约4.3,乙酸、乙酸钠),并且在37℃和浆转速50rpm下进行试验。随时间进行取样,并用UV检测器(吸光度测量波长:323nm和380nm)量化取样溶液中化合物(I)(游离碱)的量。将化合物(I)(游离碱)相对于制剂中化合物(I)(游离碱)总量(质量)(视为100%)的溶出质量比率(%)定义为溶出率。由于溶出率值与溶出的化合物(I)的盐相对于制剂中化合物(I)的盐的总量(质量)(视为100%)的质量比率(%)相同,因此溶出率值也可以用作化合物(I)的盐的溶出率。图1a示出了结果。图1中的术语“溶出(%)”表示溶出率。

[0265] 试验例2

[0266] 通过在24小时内以1小时间隔测量化合物(I)的盐的溶出率来评估每个实施例的制剂的释放速率。溶出试验是根据第15版日本药典溶出试验法2(浆法)进行。作为试验液,

使用900mL的于日本药典中列出的第二溶出试验液(pH为约7,磷酸二氢钾、磷酸氢二钠),并且在37℃和浆转速50rpm下进行试验。随时间进行取样,并用UV检测器(吸光度测量波长:323nm和380nm)量化取样溶液中的化合物(I)(游离碱)的量。将第一波长(323nm)设为能够检测到主药的吸光度最大的波长,并且将第二波长(380nm)设为无法检测到主药的吸光度的波长。图1b示出了结果。在图中,溶出($\mu\text{g}/\text{mL}$)表示洗脱(溶出)的化合物(I)(游离碱)的浓度。

[0267] 在试验例1中,洗脱液具有约4.3的pH。试验例中溶出试验的评估结果是化合物(I)的盐在经口药物组合物的经口施用后在整个胃肠道中溶解到何种程度的指标。经口药物组合物的持续释放时间可以从获得的曲线来评估。

[0268] 另一方面,在试验例2中,洗脱液的pH为约7。试验例2中的溶出试验的评估结果表明化合物(I)的盐在经口药物组合物经口施用并通过胃后在胃肠道下部洗脱到何种程度。在试验例2中,观察到如下现象:由于化合物(I)的盐的溶解度高于化合物(I)的溶解度,因此化合物(I)的盐从制剂中的溶出浓度暂时超过化合物(I)的溶解度以显示出过饱和浓度,之后溶出浓度随着化合物(I)的重结晶而降低。此时获得的曲线被定义为过饱和溶出曲线,并且可以作为胃肠道下部吸收能力的指标进行评估。

[0269] 上述结果证实,特别是在药物层中含有富马酸或富马酸一钠作为渗透剂的制剂表现出优异的过饱和溶出曲线(图1(b)),并且是特别优选的。

[0270] 药物持续释放制剂的制备与评估2

[0271] 表2所示的经口药物组合物(渗透泵制剂)以与上文“药物持续释放制剂的制备与评估1”一节中公开的方法相同的方式制备,不同之处在于核心片剂组分以及包衣组分的种类和量如表2所示改变。以与上述试验例2中相同的方式评估表2所示实施例中获得的制剂。表2示出了结果。

[0272] 表2

		制剂(毫克/单位)	实施例 2-1	实施例 2-2	实施例 2-3	实施例 2-4
		核心片剂组分				
[0273]	药物层	化合物(I)的富马酸盐	39.27	39.27	39.27	39.27
		低粘度聚环氧乙烷	89.73	69.73	69.73	69.73
		富马酸一钠	30.00	30.00	30.00	30.00
		羟丙甲纤维素 TC-5R	-	20.00	-	-
		低取代羟丙基纤维素	-	-	20.00	-
		聚乙二醇 6000	-	-	-	20.00
		硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00
[0273]	推动层	高粘度聚环氧乙烷	45.40	45.40	45.40	45.40
		碳酸氢钠	24.00	24.00	24.00	24.00
		氧化铁	0.20	0.20	0.20	0.20
		硬脂酸镁	0.40	0.40	0.40	0.40
		小计	230.00	230.00	230.00	230.00
		包衣组分				
[0273]	水溶性聚合物	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10	16.10
		Kollidon K30	6.90	6.90	6.90	6.90
[0273]	半透膜组分	乙酸纤维素	31.05	31.05	31.05	31.05
		PEG 4000	3.45	3.45	3.45	3.45
		小计	57.50	57.50	57.50	57.50
		总计	287.50	287.50	287.50	287.50

[0274] 上述结果证实,特别是含有羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素)作为载体(特别是亲水性聚合物)的制剂具有优异的过饱和溶出浓度曲线,并且发现是更优选的。

[0275] 药物持续释放制剂的制备与评估3

[0276] 表3所示的经口药物组合物(渗透泵制剂)以与上文“药物持续释放制剂的制备与评估1”一节中公开的方法相同的方式制备,不同之处在于核心片剂组分以及包衣组分的种类和量如表3所示改变。以与上述试验例1中相同的方式评估表3所示实施例中获得的制剂。图3示出了结果。

[0277] 表3

	制剂(毫克/单位)	实施例 3-1	实施例 3-2	实施例 3-3	实施例 3-4	实施例 3-5	实施例 3-6	实施例 3-7	实施例 3-8	实施例 3-9
	核心片剂组分									
[0278] 药物层	化合物(I)的富马酸盐	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27	39.27
	低粘度聚环氧乙烷	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73	87.73
	交聚维酮 Kollidon CL	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
	聚维酮 Kollidon K30	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
	硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
[0278] 推动层	高粘度聚环氧乙烷	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40	45.40
	氯化钠	24.00	-	-	-	-	-	-	-	-
	D-甘露糖醇	-	24.00	-	-	-	-	-	-	-
	果糖	-	-	24.00	-	-	-	-	-	-
	蔗糖	-	-	-	24.00	-	-	-	-	-
	山梨糖醇	-	-	-	-	24.00	-	-	-	-
	碳酸氢钠	-	-	-	-	-	24.00	-	-	-
	碳酸钠	-	-	-	-	-	-	24.00	-	-
	磷酸二氢钠	-	-	-	-	-	-	-	24.00	-
	磷酸氢二钠	-	-	-	-	-	-	-	-	24.00
	氧化铁	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
	硬脂酸镁	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
	小计	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00	230.00
	包衣组分									
	水溶性聚合物	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10	16.10
Kollidon K30		6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90	6.90
半透膜组分	乙酸纤维素	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55	19.55
	PEG 4000	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45	3.45
	小计	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00	46.00
	总计	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00	276.00

[0279] 上述结果证实在所有实施例中获得的制剂都表现出优异的持续释放特性(图3)。此外发现,当推动层中使用碳酸氢钠或氯化钠作为渗透剂时,图3中溶出率曲线的斜率更恒定(即化合物(I)的盐持续以恒定速率溶出),并且从这个角度来看是优选的。还发现当使用氯化钠时,所获得的最终溶出率略低于使用其他渗透剂时所达到的。根据以上结果,发现使用碳酸氢钠是特别优选的,因为获得了高的最终溶出率,并且持续以恒定速率溶出。

[0280] 药物持续释放制剂的制备与评估4

[0281] 表4所示的经口药物组合物(渗透泵制剂)与上文“药物持续释放制剂的制备与评估1”一节中公开的方法相同的方式制备,不同之处在于核心片剂组分以及包衣组分的种类和量如表4所示改变。以与上述试验例1和2中相同的方式评估表4所示实施例中获得的制剂。然而,在评估的试验例1中,将通过在试验例2中使用的试验液中添加最终浓度为0.5W/W%的表面活性剂(十六烷基三甲基溴化铵:CTAB)而制备的液体用作试验液。该试验液被构造使得添加到其中的表面活性剂增加化合物(I)在约7的pH下的溶解度,并允许药物从制剂中100%溶出。使用该试验溶液是因为它被认为更适合于评估制剂在整个胃肠道的pH条件下的释放。图4a和图4b示出了结果。

[0282] 表4

制剂(毫克/单位)		实施例 4-1	实施例 4-2	实施例 4-3
核心片剂组分				
[0283] 药物层	化合物(I)的富马酸盐	39.27	39.27	39.27
	低粘度聚环氧乙烷	59.73	59.73	59.73
	富马酸一钠	40.00	40.00	40.00
	羟丙甲纤维素 TC-5R	20.00	20.00	20.00
	硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00
推动层	高粘度聚环氧乙烷	45.40	45.40	45.40
	D-甘露糖醇	24.00	-	-
	碳酸氢钠	-	24.00	-
	果糖	-	-	24.00
	氧化铁	0.20	0.20	0.20
	硬脂酸镁	0.40	0.40	0.40
小计		230.00	230.00	230.00
包衣组分				
水溶性聚合物	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10
	Kollidon K30	6.90	6.90	6.90
半透膜组分	乙酸纤维素	36.80	36.80	36.80
	PEG 4000	9.20	9.20	9.20
小计		69.00	69.00	69.00
总计		299.00	299.00	299.00

[0284] 药物持续释放制剂的制备与评估5

[0285] 表5所示的经口药物组合物(渗透泵制剂)以与上文“药物持续释放制剂的制备与评估1”一节中公开的方法相同的方式制备,不同之处在于核心片剂组分以及包衣组分的种类和量如表5所示改变。以与上述试验例1和2中相同的方式评估表5所示实施例中获得的制剂。图5a和图5b示出了结果。

[0286] 表5

		制剂(毫克/单位)	实施例 5-1	实施例 5-2	实施例 5-3
		核心片剂组分			
[0287]	药物层	化合物(I)的富马酸盐	39.27	39.27	39.27
		低粘度聚环氧乙烷	69.73	69.73	69.73
		富马酸一钠	30.00	30.00	30.00
		羟丙甲纤维素 TC-5R	20.00	20.00	20.00
		硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00
[0287]	推动层	高粘度聚环氧乙烷	45.40	45.40	45.40
		碳酸氢钠	24.00	24.00	24.00
		氧化铁	0.20	0.20	0.20
		硬脂酸镁	0.40	0.40	0.40
		小计	230.00	230.00	230.00
		包衣组分			
[0287]	水溶性聚合物	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10
		Kollidon K30	6.90	6.90	6.90
[0287]	半透膜组分	乙醋酸纤维素	20.70	31.05	41.40
		PEG 4000	2.30	3.45	4.60
		小计	46.00	57.50	69.00
		总计	276.00	287.50	299.00

[0288] 这些结果证实,在所有实施例中获得的制剂都显示出优异的持续释放特性(图5(a))。其还证实了可以通过改变膜组分(半透性组分)的量来控制持续释放时间。即使在药物层中使用具有不同水溶液粘度的羟丙甲纤维素时(更具体来说,当使用在20°C下以2%水溶液形式测得粘度为约3mPa·s的TC-5E羟丙甲纤维素代替在20°C下以2%水溶液形式测得粘度为约6mPa·s的TC-5R羟丙甲纤维素时),粘度的差异对持续释放和过饱和维持效果没有太大影响。

[0289] 药物持续释放制剂的制备与评估6

[0290] 表6所示的经口药物组合物(渗透泵制剂)与上文“药物持续释放制剂的制备与评估1”一节中公开的方法相同的方式制备,不同之处在于核心片剂组分以及包衣组分的种类和量如表6所示改变。与上述试验例1和2中相同的方式评估表6所示实施例中获得的制剂。然而,在评估的试验例1中,将通过在试验例2中使用的试验液中添加最终浓度为0.5W/W%的表面活性剂(十六烷基三甲基溴化铵:CTAB)而制备的液体用作试验液。图6a和图6b示出了结果。

[0291] 表6

		制剂(毫克/单位)	实施例 6-1	实施例 6-2	实施例 6-3	实施例 6-4
		核心片剂组分				
[0292]	药物层	化合物(I)的富马酸盐	39.27	39.27	39.27	39.27
		低粘度聚环氧乙烷	87.73	67.73	57.73	47.73
		富马酸一钠	10.00	30.00	40.00	50.00
		羟丙甲纤维素 TC-5R	20.00	20.00	20.00	20.00
		轻质无水硅酸 Aerosil 200	2.00	2.00	2.00	2.00
		硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00
[0292]	推动层	高粘度聚环氧乙烷	45.40	45.40	45.40	45.40
		碳酸氢钠	24.00	24.00	24.00	24.00
		氧化铁(颜料)	0.20	0.20	0.20	0.20
		硬脂酸镁	0.40	0.40	0.40	0.40
		小计	230.00	230.00	230.00	230.00
		包衣组分				
[0292]	水溶性聚合物	HPMC TC-5R	16.10	16.10	16.10	16.10
		Kollidon K30	6.90	6.90	6.90	6.90
[0292]	半透膜组分	乙酸纤维素	31.05	31.05	31.05	31.05
		PEG 4000	3.45	3.45	3.45	3.45
		小计	57.50	57.50	57.50	57.50
		总计	287.50	287.50	287.50	287.50

[0293] 上述结果证实,在所有实施例中获得的制剂均显示出优异的持续释放特性(图6(a))。其还发现,当药物层含有以药物层总质量计约20质量%以上的量的富马酸一钠作为渗透剂时,可以获得最佳的持续释放和过饱和维持性能。

[0294] 药物持续释放制剂的制备与评估7

[0295] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的柠檬酸盐的制备

[0296] 将35g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮、280mL乙醇和52.5mL乙酸放入Kolben烧瓶中;并回流搅拌以溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(回流温度:约83°C)。冷却至回流平息后,将16.62g柠檬酸加入烧瓶中。用70mL乙醇洗涤后,将混合物在搅拌下加热至回流(回流温度:约82°C)。回流搅拌后,将混合物冷却至5°C以下,并分离成固体和液体。将得到的固体用乙醇洗涤,并在60°C干燥,得到50.32g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的柠檬酸盐(未研磨产物)。

[0297] 红外吸收光谱

[0298] 使用岛津制作所制造的傅里叶变换红外分光光度计(FT-IR IR Affinity-1S),通过KBr片法测量通过上述方法制备的柠檬酸盐的IR光谱。如图11c所示,IR光谱在2959 cm^{-1} 、1713 cm^{-1} 、1626 cm^{-1} 、1416 cm^{-1} 、1227 cm^{-1} 和754 cm^{-1} 左右的波数处显示出吸收。

[0299] 粉末X射线衍射

[0300] 通过上述方法制备的柠檬酸盐的X射线衍射使用由Bruker AXS制造的X射线衍射仪(D8 Advance)测量。图11d示出了柠檬酸盐的粉末X射线衍射图。如图11d所示,在 $2\theta = 14.1^\circ$ 、 16.2° 、 17.3° 、 22.2° 和 24.8° 观察到衍射峰。在 $2\theta = 7.1^\circ$ 、 11.1° 、 11.9° 、 12.5° 、 13.0° 、 17.7° 、 19.4° 、 19.9° 、 20.9° 、 23.5° 、 24.0° 、 25.9° 和 28.4° 处观察到其他衍射峰。

[0301] 水含量的测量

[0302] 测量通过上述方法制备的柠檬酸盐的水含量。使用三菱化学分析技术株式会社 (Mitsubishi Chemical Analytech) 制造的水含量测量装置 (CA-200), 通过卡尔费休法 (库仑滴定法) 测量水含量。结果证实柠檬酸盐的水含量为0.76重量%。

[0303] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的酒石酸盐的制备

[0304] 将35g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮、280mL乙醇和52.5mL乙酸放入Kolben烧瓶中;并回流搅拌以溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(回流温度:约83℃)。冷却至回流平息后,将12.72g的L-酒石酸加入烧瓶中。用70mL乙醇洗涤后,将混合物在搅拌下加热至回流(回流温度:约83℃)。回流搅拌后,将混合物冷却至5℃以下,并分离成固体和液体。将得到的固体用乙醇洗涤,并在60℃干燥,得到46.53g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的酒石酸盐(未研磨产物)。

[0305] 红外吸收光谱

[0306] 使用岛津制作所制造的傅里叶变换红外分光光度计 (FT-IR IR Affinity-1S), 通过KBr片法测量通过上述方法制备的酒石酸盐的IR光谱。如图11e所示, IR光谱在 3321cm^{-1} 、 1717cm^{-1} 、 1661cm^{-1} 、 1414cm^{-1} 、 1240cm^{-1} 和 754cm^{-1} 的波数处显示出吸收。

[0307] 粉末X射线衍射

[0308] 使用Bruker AXS制造的X射线衍射仪 (D8 Advance) 测量通过上述方法制备的酒石酸盐的粉末X射线衍射。图11f示出了酒石酸盐的粉末X射线衍射图。如图11f所示, 在 $2\theta = 15.5^\circ$ 、 15.9° 、 21.6° 、 23.7° 和 24.7° 处观察到衍射峰。在 $2\theta = 10.9^\circ$ 、 11.6° 、 12.2° 、 13.2° 、 16.3° 、 16.7° 、 17.2° 、 18.3° 、 18.9° 、 19.3° 、 20.5° 、 22.2° 、 25.4° 、 26.0° 、 26.8° 、 27.8° 、 32.8° 、 34.6° 、 35.7° 和 38.7° 处观察到其他衍射峰。

[0309] 水含量的测量

[0310] 测量通过上述方法制备的酒石酸盐的水含量。使用三菱化学分析技术株式会社制造的水含量测量装置 (CA-200), 通过卡尔费休法 (库仑滴定法) 测量水含量。结果证实酒石酸盐的水含量为0.42重量%。

[0311] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的磷酸盐的制备

[0312] 将35g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮、350mL乙醇和52.5mL乙酸放入Kolben烧瓶中;并回流搅拌以溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(回流温度:约82℃)。冷却至回流平息后,将5.78mL磷酸加入烧瓶中,并且将所得混合物在搅拌下加热至回流(回流温度:约82℃)。回流搅拌后,将混合物冷却至5℃以下,并分离成固体和液体。将得到的固体用乙醇洗涤,并在60℃干燥,得到41.96g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的磷酸盐(未研磨产物)。

[0313] 红外吸收光谱

[0314] 使用岛津制作所制造的傅里叶变换红外分光光度计 (FT-IR IR Affinity-1S), 通过KBr片法测量通过上述方法制备的磷酸盐的IR光谱。如图11g所示, IR光谱在 2951cm^{-1} 、

1651 cm^{-1} 、1416 cm^{-1} 、1223 cm^{-1} 、1072 cm^{-1} 和741 cm^{-1} 的波数处显示出吸收。

[0315] 粉末X射线衍射

[0316] 使用Bruker AXS制造的X射线衍射仪(D8 Advance)测量通过上述方法制备的磷酸盐的粉末X射线衍射。图11h示出了磷酸盐的粉末X射线衍射图。如图11h所示,在 $2\theta=4.7^\circ$ 、 13.8° 、 16.6° 、 17.4° 和 22.8° 处观察到衍射峰。在 $2\theta=11.0^\circ$ 、 11.7° 、 12.1° 、 14.3° 、 15.3° 、 18.1° 、 19.1° 、 19.8° 、 21.0° 、 21.8° 、 22.4° 、 23.5° 、 24.4° 、 24.7° 、 25.8° 、 27.0° 、 27.8° 、 28.5° 、 30.2° 、 30.8° 、 33.8 和 34.2° 处观察到其他衍射峰。

[0317] 水含量的测量

[0318] 测量通过上述方法制备的磷酸盐的水含量。使用三菱化学分析技术株式会社制造的水含量测量装置(CA-200),通过卡尔费休法(库仑滴定法)测量水含量。结果证实磷酸盐的水含量为0.37重量%。

[0319] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐酸盐的制备

[0320] 将35g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮、210mL乙醇、70mL水和52.5mL乙酸放入Kolben烧瓶中;并回流搅拌以溶解7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮(回流温度:约 82°C)。冷却至回流平息后,将7.27mL的36%盐酸加入烧瓶中。用70mL乙醇洗涤后,冷却所得混合物直至晶体析出。晶体析出后,将所得混合物在搅拌下加热至回流(回流温度:约 81°C)。回流搅拌后,将混合物冷却至 5°C 以下并在 5°C 以下搅拌,然后分离成固体和液体。将得到的固体用乙醇洗涤并风干,得到36.62g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的盐酸盐(未研磨产物)。

[0321] 红外吸收光谱

[0322] 使用岛津制作所制造的傅里叶变换红外分光光度计(FT-IR IR Affinity-1S),通过KCl片法测量通过上述方法制备的盐酸盐的IR光谱。如图11i所示,IR光谱在 3402cm^{-1} 、 2951cm^{-1} 、 1670cm^{-1} 、 1416cm^{-1} 、 1221cm^{-1} 和 745cm^{-1} 的波数处显示出吸收。

[0323] 粉末X射线衍射

[0324] 使用Bruker AXS制造的X射线衍射仪(D8 Advance)测量通过上述方法制备的盐酸盐的粉末X射线衍射。图11j示出了盐酸盐的粉末X射线衍射图。如图11j所示,在 $2\theta=16.0^\circ$ 、 20.4° 、 20.6° 、 23.8° 和 24.5° 处观察到衍射峰。在 $2\theta=5.3^\circ$ 、 6.0° 、 7.8° 、 9.2° 、 10.5° 、 12.6° 、 13.4° 、 14.6° 、 15.4° 、 17.2° 、 17.6° 、 17.8° 、 18.4° 、 19.5° 、 21.8° 、 25.2° 、 25.9° 、 26.8° 、 27.3° 、 28.4° 、 29.2° 、 29.7° 和 30.7° 处观察到其他衍射峰。

[0325] 水含量的测量

[0326] 测量通过上述方法制备的盐酸盐的水含量。使用三菱化学分析技术株式会社制造的水含量测量装置(CA-200),通过卡尔费休法(库仑滴定法)测量水含量。结果证实磷酸盐的水含量为3.84重量%。

[0327] 7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的硫酸盐的制备

[0328] 将35g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮、210mL乙腈和70mL水放入Kolben烧瓶中;并在室温下以悬浮状态搅拌。在烧瓶中加入4.71mL硫酸

和70mL乙腈并在室温下搅拌后,将所得混合物加热至回流(回流温度:约78°C)。回流搅拌后,将混合物冷却至5°C以下。在5°C以下搅拌后,将混合物分离成固体和液体。将得到的固体用乙腈洗涤,并在60°C干燥,得到42.45g的7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌嗪-1-基)-丁氧基]-1H-喹啉-2-酮的硫酸盐(未研磨产物)。

[0329] 红外吸收光谱

[0330] 使用岛津制作所制造的傅里叶变换红外分光光度计(FT-IR IR Affinity-1S),通过KBr片法测量通过上述方法制备的硫酸盐的IR光谱。如图11k所示,IR光谱在 2961cm^{-1} 、 1630cm^{-1} 、 1229cm^{-1} 、 1155cm^{-1} 、 1034cm^{-1} 和 756cm^{-1} 左右的波数处显示出吸收。

[0331] 粉末X射线衍射

[0332] 使用Bruker AXS制造的X射线衍射仪(D8 Advance)测量通过上述方法制备的硫酸盐的粉末X射线衍射。图11l示出了硫酸盐的粉末X射线衍射图。如图11l所示,在 $2\theta=12.1^\circ$ 、 17.6° 、 20.5° 、 22.8° 和 24.1° 处观察到衍射峰。在 $2\theta=4.3^\circ$ 、 11.5° 、 12.7° 、 12.9° 、 13.5° 、 14.1° 、 14.6° 、 15.4° 、 15.6° 、 17.2° 、 18.7° 、 19.1° 、 19.7° 、 22.3° 、 25.0° 、 26.8° 、 27.2° 、 28.6° 、 29.3° 、 29.9° 、 32.8° 、 34.1° 、 34.8° 和 37.8° 处观察到其他衍射峰。

[0333] 水含量的测量

[0334] 测量通过上述方法制备的硫酸盐的水含量。使用三菱化学分析技术株式会社制造的水含量测量装置(CA-200),通过卡尔费休法(库仑滴定法)测量水含量。结果证实磷酸盐的水含量为0.41重量%。

[0335] 渗透泵制剂是通过基本上使用与实施例6-3的渗透泵制剂相同的组合物来制备,不同之处在于使用不同的化合物(I)的盐代替化合物(I)的富马酸盐形成药物层,并使用不同的组分代替富马酸一钠。

[0336] 更具体来说,通过使用与实施例6-3相同种类和量的组分,与上述相同的方式制备渗透泵制剂;然而,为了形成药物层,以表7a中所示的量使用表7a中所示的组分作为载体(代替实施例6-3中使用的羟丙甲纤维素(HPMC)TC-5R),并且以表7a中所示的量使用表7a中所示的组分作为水溶性聚合物(代替实施例6-3中使用的HPMC TC-5R和Kollidon K30)。在表7a中,Metolose SM-4是甲基纤维素,HPC-SL是羟丙基纤维素,而Kollicoat IR是聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物。

[0337] 此外,通过使用与实施例6-3相同种类和量的组分,以与上述相同的方式制备渗透泵制剂;然而,为了形成药物层,以表7b所示的量使用表7b所示的各种盐作为化合物(I)的盐(代替实施例6-3中使用的富马酸),以表7b所示的量使用表7b所示的各种组分用作渗透剂(代替实施例6-3中使用的富马酸一钠),并且所用低粘度聚环氧乙烷的量改为表7a所示的量;并且不使用载体(而不是使用实施例6-3中的羟丙甲纤维素(HPMC)TC-5R)。此外,为了形成包衣层,以表7b中所示的量使用表7b中所示的组分作为包衣组分的水溶性聚合物(代替实施例6-3中使用的HPMC TC-5R和Kollidon K30),并且包衣组分的半透膜组分的量变为19.55毫克/单位的乙酸纤维素和3.45毫克/单位的PEG 4000。在表7b中,Kollicoat IR是聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物。

[0338] 表7a

制剂(毫克/单位)		讨论例 7a-1	讨论例 7a-2	讨论例 7a-3	讨论例 7a-4	讨论例 7a-5
[0339] 载体	HPMC TC-5R	20	-	-	-	-
	Metolose SM-4	-	20	-	-	-
	HPC-SL	-	-	20	-	-
	PVP Kollidon 25	-	-	-	20	-
	Kollicoat IR	-	-	-	-	20
水溶性聚合物	Kollicoat IR	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9

[0340] 表7b

制剂(毫克/单位)		讨论例 7b-1	讨论例 7b-2	讨论例 7b-3	讨论例 7b-4	讨论例 7b-5	讨论例 7b-6	讨论例 7b-7	讨论例 7b-8	讨论例 7b-9	讨论例 7b-10	讨论例 7b-11	讨论例 7b-12
[0341] 化合物(I)的盐	富马酸盐	39.27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	硫酸盐	-	36.79	-	-	-	-	-	36.79	-	-	-	-
	盐酸盐	-	-	33.77	-	-	-	-	-	33.77	-	-	-
	磷酸盐	-	-	-	36.78	-	-	-	-	-	36.78	-	-
	柠檬酸盐	-	-	-	-	43.29	-	-	-	-	-	43.29	-
	酒石酸盐	-	-	-	-	-	40.39	-	-	-	-	-	40.39
	游离碱	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-
低粘度聚环氧乙烷		77.73	80.21	83.23	80.22	73.71	76.61	87	80.21	83.23	80.22	73.71	76.61
渗透剂	富马酸氢钠	40	40	40	40	40	40	40	-	-	-	-	-
	亚硫酸氢钠	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-
	氯化钠	-	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	-
	磷酸二氢钠	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-
	柠檬酸二氢钠	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	-
	马来酸一钠三水合物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	(±)酒石酸氢钠一水合物	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40
水溶性聚合物	HPMC TC-5R	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1	16.1
	Kollicoat IR	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9	6.9

[0342] 以与上述试验例1和试验例2相同的方式评估在讨论例中获得的渗透泵制剂的释放速率。图7和图8g示出了以与试验例1相同的方式评估释放速率的结果。图8a至图8f示出了以与试验例2相同的方式评估释放速率的结果。

[0343] 药物持续释放制剂的制备和评估8

[0344] 水凝胶持续释放制剂(水凝胶基质片剂)是根据表8所示的组合物通过通常已知的生产方法生产。更具体来说,使用已知的核心压缩技术将组分混合并压缩成片剂以制备水凝胶基质片剂(未包衣片剂)。水凝胶基质片剂是一种已知的技术,其中药物的释放是由水凝胶控制的,水凝胶是通过(在肠溶片剂的情况下,由于胃排泄后pH值升高导致包衣膜溶

解,然后)在胃肠道中吸收水分形成的。在表8所示的组合物中,使用羟丙甲纤维素作为持续释放基质(水凝胶形成基质)。

[0345] 表8

药物组合物(毫克/单位)	讨论例8A-1	讨论例8A-2
化合物(I)的富马酸盐	39.27	39.27
羟丙甲纤维素90SH-4000SR	89.73	119.73
富马酸氢钠	30.00	-
硬脂酸镁	1.00	1.00
总计	160.00	160.00

[0347] 此外,肠溶包衣可以优选应用于未包衣片剂。可以使用已知的肠溶包衣组合物用于肠溶包衣。例如,可以优选使用含有Eudragit的肠溶包衣组合物。

[0348] 以与上述试验例1和试验例2相同的方式评估所得水凝胶基质片剂(未包衣片剂)的释放速率。还以相同方式评估了不使用化合物(I)的富马酸盐制备的水凝胶基质片剂。图9a示出了以与测试例1相同的方式评估释放速率的结果。图9b示出了以与测试例2相同的方式评估释放速率的结果。

[0349] 水凝胶基质片剂(未包衣片剂)通过使用与表8中所示相同的组合物以上述相同的方式制备,不同之处在于使用羟丙甲纤维素TC-5R和聚环氧乙烷(MW:7000K)代替羟丙甲纤维素作为持续释放基质(表9)。以与上述试验例1和试验例2相同的方式评估所得水凝胶基质片剂的释放速率。此外,以相同方式评估不使用富马酸氢钠制备的水凝胶基质片剂和不使用羟丙甲纤维素制备的水凝胶基质片剂。图10a示出了以与试验例1相同的方式评估释放速率的结果。图10b示出了以与试验例2相同的方式评估释放速率的结果。

[0350] 表9

药物组合物(毫克/单位)	讨论例 8B-1	讨论例 8B-2	讨论例 8B-3	讨论例 8B-4
化合物(I)的富马酸盐	39.27	39.27	39.27	39.27
聚环氧乙烷	69.73	89.73	99.73	119.73
富马酸氢钠	30.00	30.00	-	-
羟丙甲纤维素TC-5R	20.00	-	20.00	-
硬脂酸镁	1.00	1.00	1.00	1.00
总计	160.00	160.00	160.00	160.00

[0352] 渗透泵制剂的配制例

[0353] 表10示出了包含根据本公开的经口药物组合物的渗透泵制剂的配制例。在表10中,药物层和推动层的组分量以质量份表示,而包衣层的组分量以基于100质量份的核心部分的质量份表示。这里提及的“核心部分”是指药物层和推动层的组合部分。

[0354] 表10

[0355]

		配制例 1	配制例 2	配制例 3	配制例 4	配制例 5	配制例 6	配制例 7	配制例 8	配制例 9	配制例 10	配制例 11	配制例 12	配制例 13	配制例 14	配制例 15	配制例 16
药物层	化合物(I)的富马酸盐	7.9	9.8	10.5	11.4	12.3	13.1	13.1	13.1	15.1	17.9	17.9	17.9	23.8	24.5	24.6	24.6
	聚环氧乙烷 (MW:200 K)	40.0	50.1	37.4	31.8	54.6	31.7	34.6	34.8	28.4	43.2	52.2	52.2	25.6	41.6	29.8	54.8
	富马酸氢钠	31.7	25.0	31.7	31.9	18.8	31.2	31.7	31.7	42.5	18.2	18.2	9.1	18.8	25.0	31.3	6.3
	羟丙甲纤维素	16.7	12.5	16.7	20.9	12.5	20.0	16.7	16.7	10.0	18.2	9.1	18.2	31.3	6.3	12.5	12.5
	二氧化硅	2.0	0.6	2.0	2.0	1.3	2.0	2.0	2.0	2.0	0.6	0.6	0.6	-	0.6	1.3	1.3
	硬脂酸镁	1.8	2.0	1.8	2.0	0.6	2.0	2.0	1.8	2.0	2.0	2.0	2.0	0.6	2.0	0.6	0.6
	药物层总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
推动层	聚环氧乙烷 (MW:500 0K)	64.3	64.4	64.3	64.3	64.9	64.3	64.3	64.3	64.3	64.4	64.4	64.4	64.9	64.4	64.9	64.9
	碳酸氢钠	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3	34.3
	三氧化二铁	0.4	0.3	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	硬脂酸镁	1.0	1.0	1.0	1.0	0.6	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.6	1.0	0.6	0.6
	推动层总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0356]

水溶性聚合物 (第一包衣)	PVA-PEG 共聚物/核心部分	3.0	3.0	3.0	5.0	2.4	5.0	3.0	3.0	5.0	5.0	5.0	5.0	-	5.0	3.0	3.0
	羟丙甲纤维素/核心部分	-	7.0	-	-	5.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.0	7.0
半透膜组分(第二包衣)	乙酸纤维素/核心部分	6.3	13.5	6.3	9.0	10.8	9.0	4.8	6.3	7.2	9.0	9.0	9.0	18.0	9.0	13.5	13.5
	PEG4000/核心部分	0.7	1.5	0.7	1.0	1.2	1.0	0.3	0.7	0.8	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0	1.5	1.5

[0357] 经口施用于人后化合物(I)的血液浓度评估

[0358] 基于以下单剂量施用方案和多剂量施用方案评估在将根据本公开的经口药物组合物经口施用于人后化合物(I)的稳态血液浓度。本评估中使用的制剂(试验制剂)是根据本公开制备的渗透泵制剂,其含有化合物(I)的富马酸盐作为活性成分。下表所示片剂的剂量和含量以游离碱计,即化合物(I)的重量。在单剂量施用方案中,24mg测试制剂(一个24mg片剂)在空腹时施用一次。然后,在冲洗期后,48mg测试制剂(两个24mg片剂)在空腹时施用一次。在多剂量施用方案中,试验制剂通过以下施用方法1至5中的任一者在空腹时重复施用。在每个方案中,分析化合物(I)的PK参数。观察结果表明,作为每周一次施用的药物,所述制剂维持化合物(I)的所需稳态血液浓度(例如,15ng/mL至400ng/mL)。

[0359] 表11

[0360]

施用日期	第一天			第 8 天、第 15 天、第 22 天和第 29 天		
施用方法	剂量	片剂	片剂数量	剂量	片剂	片剂数量
1	24 mg	24 mg	1 片	48 mg	24 mg	2 片
2	18 mg	18 mg	1 片	36 mg	18 mg	2 片
3	24 mg	24 mg	1 片	42 mg	18 mg 24 mg	每次 1 片
4	30 mg	30 mg	1 片	54 mg	24 mg 30 mg	每次 1 片
5	30 mg	30 mg	1 片	60 mg	30 mg	2 片

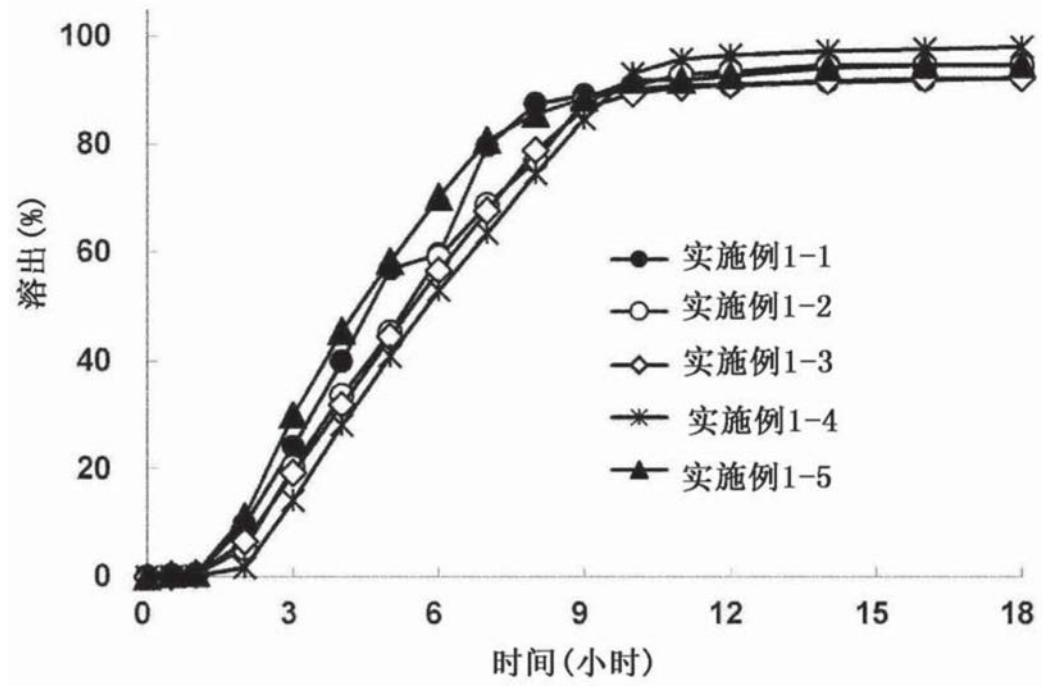


图1a

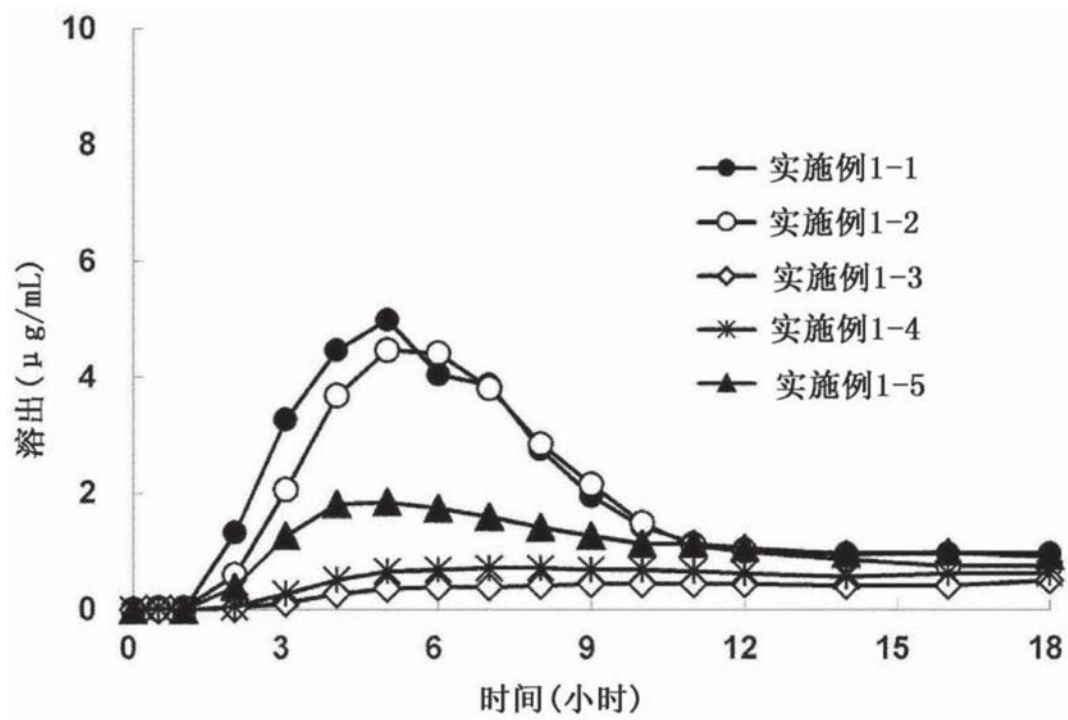


图1b

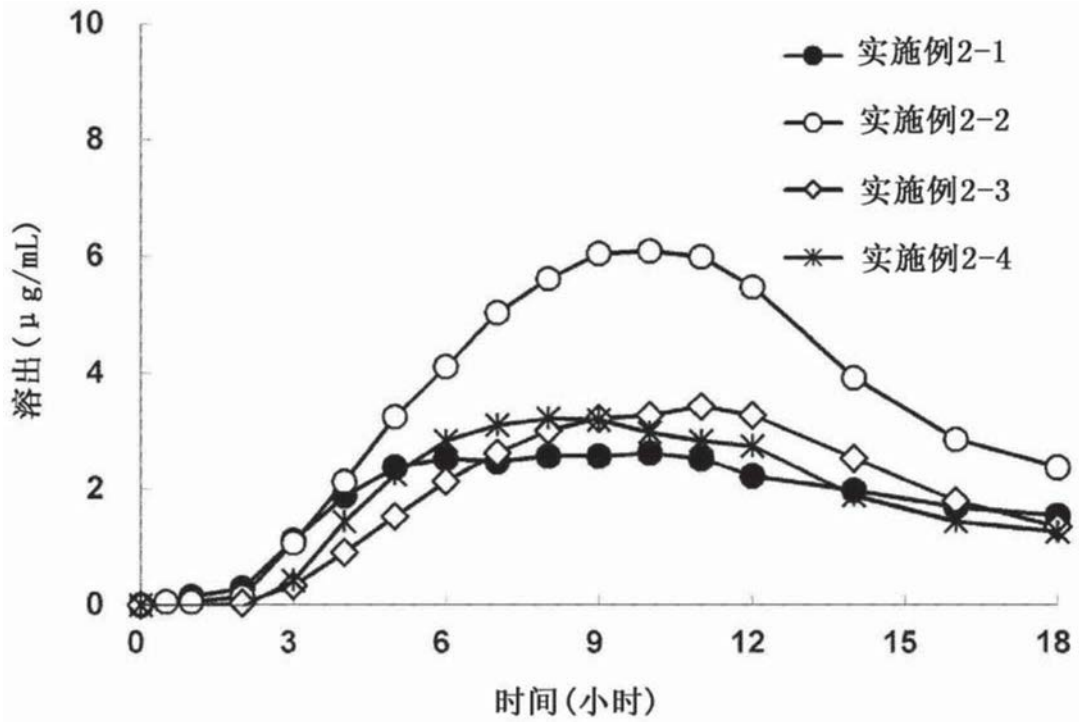


图2

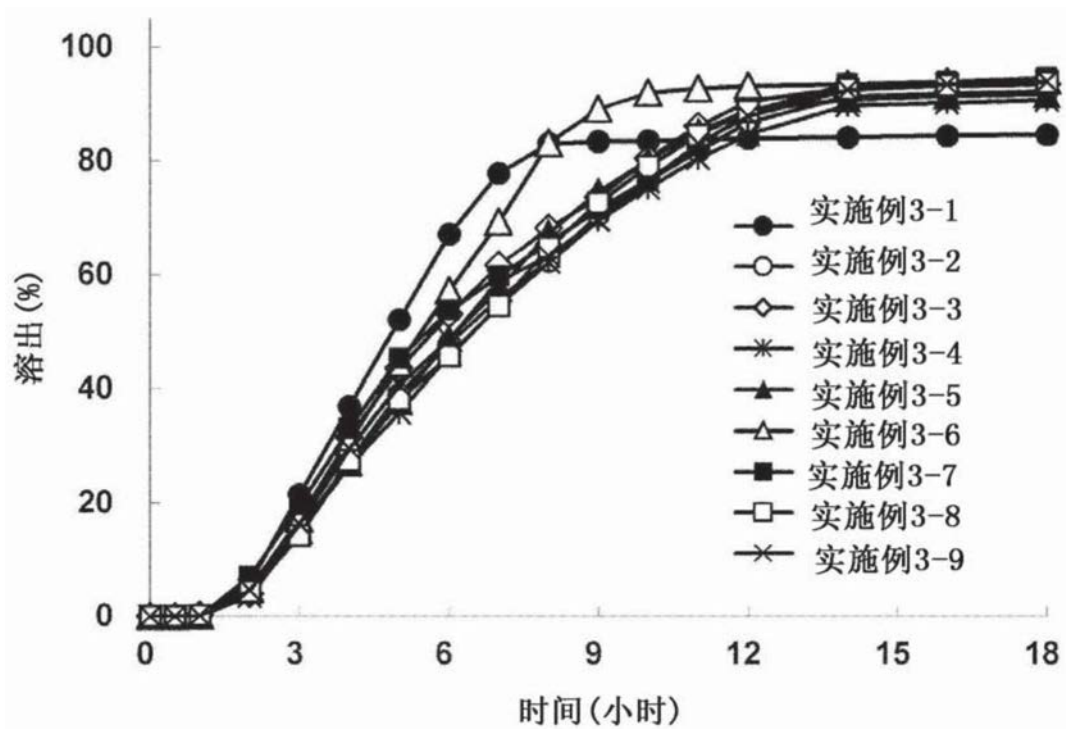


图3

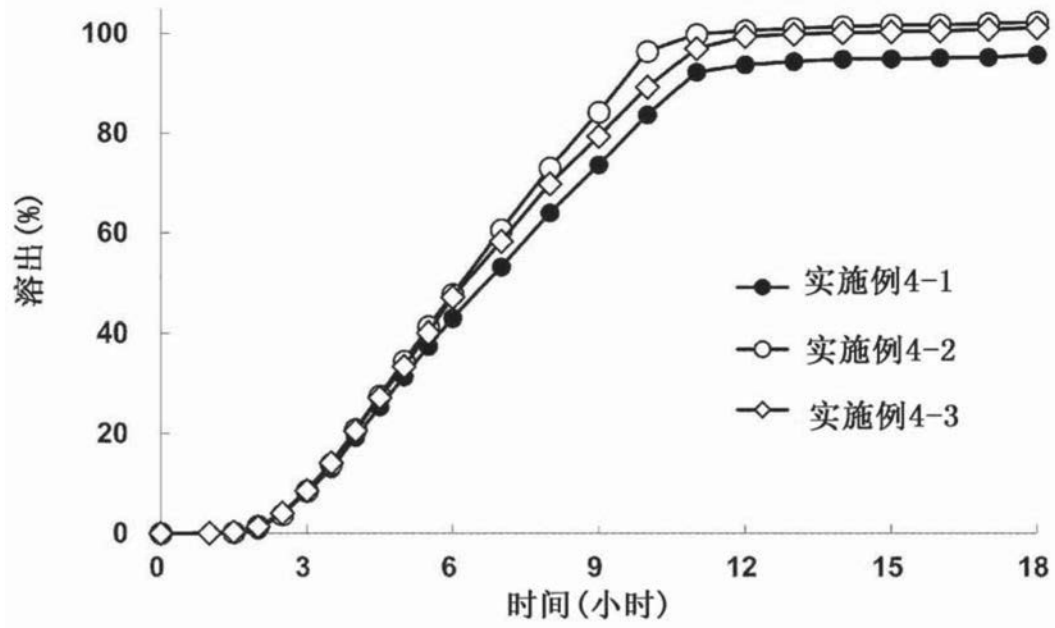


图4a

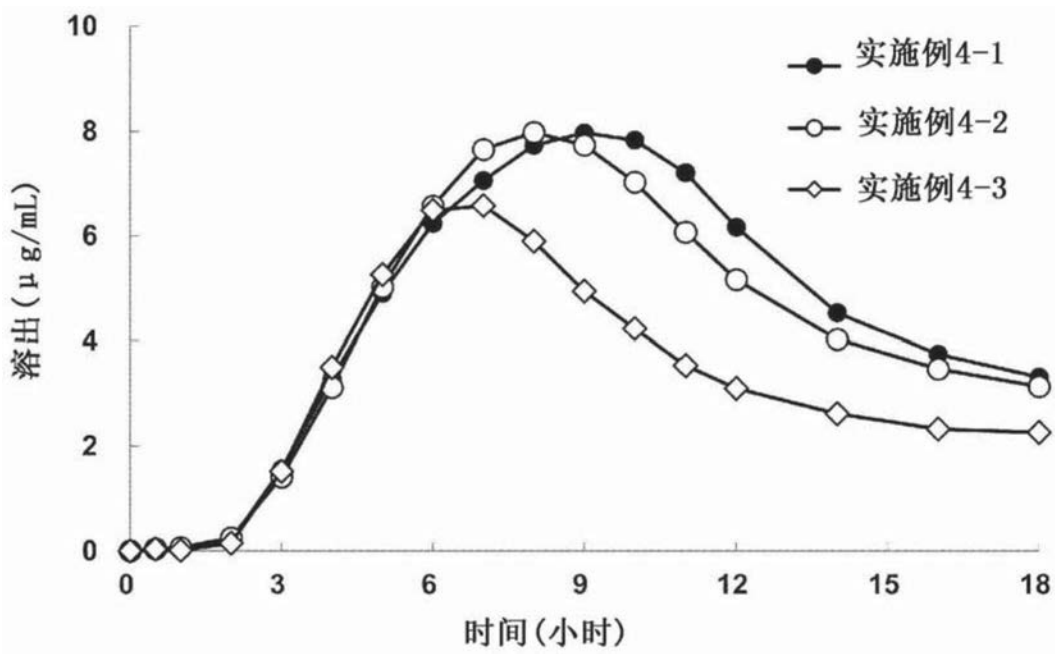


图4b

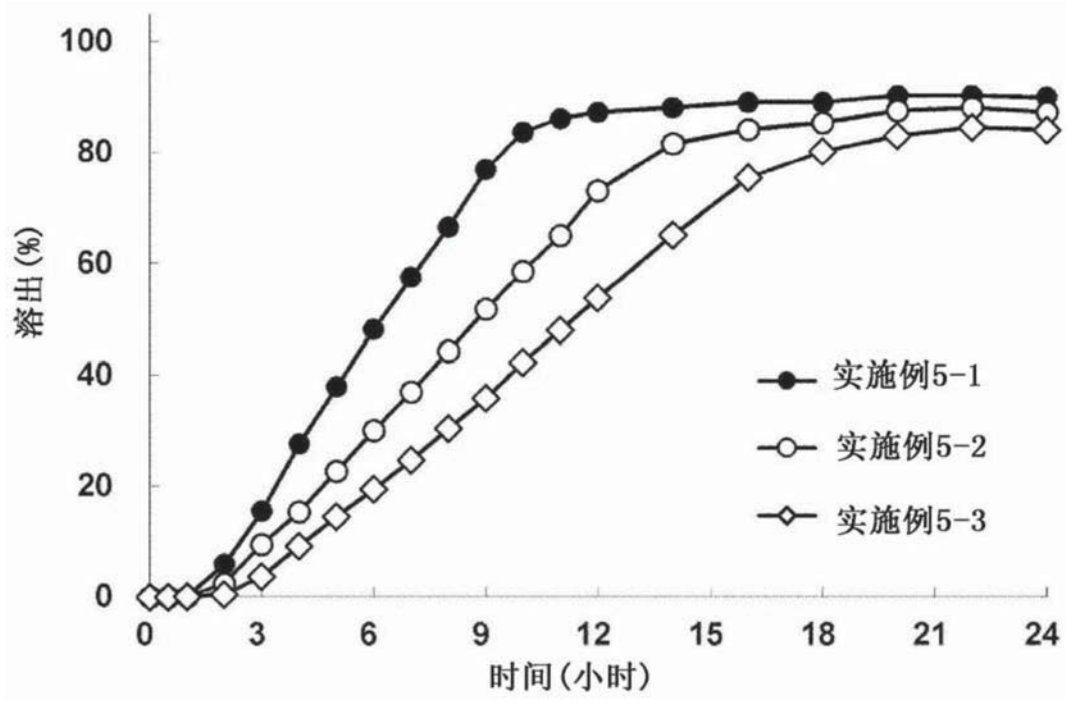


图5a

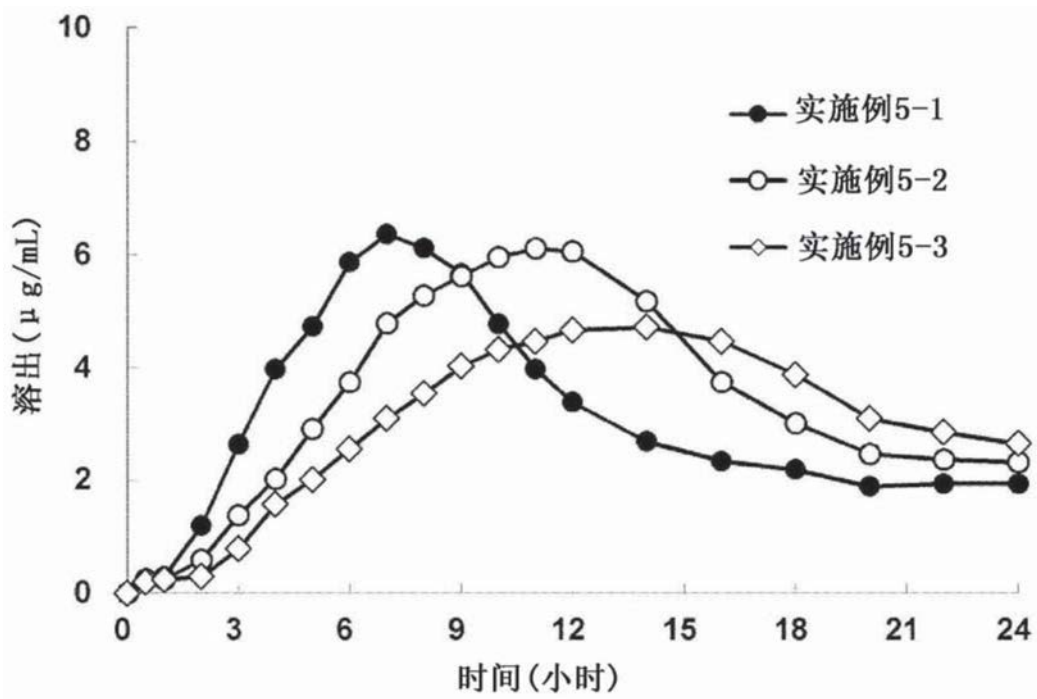


图5b

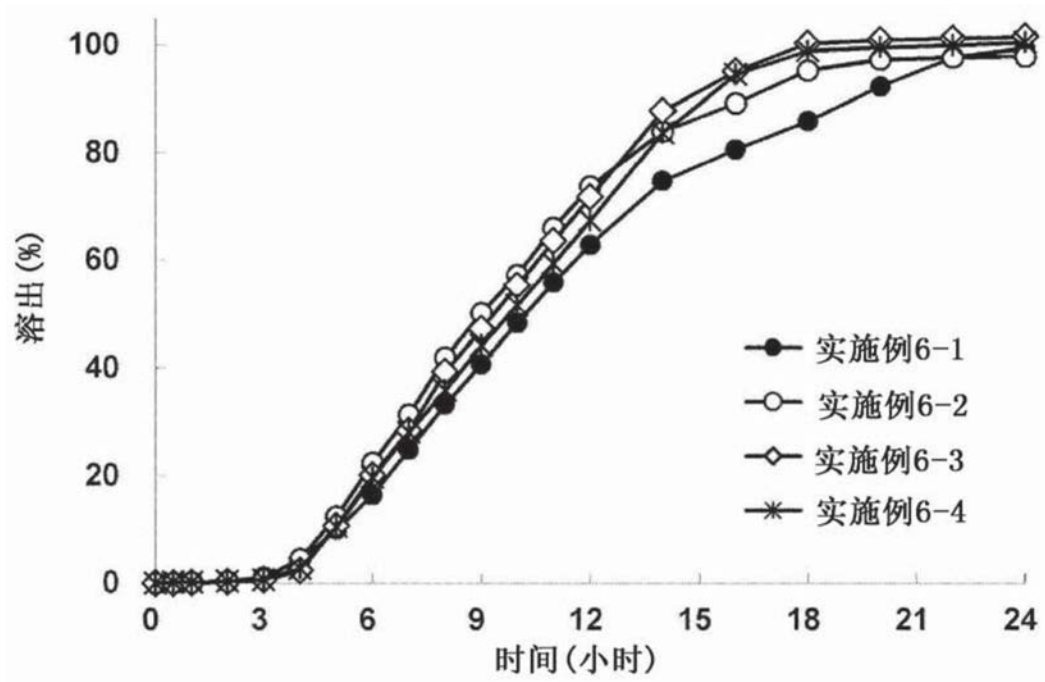


图6a

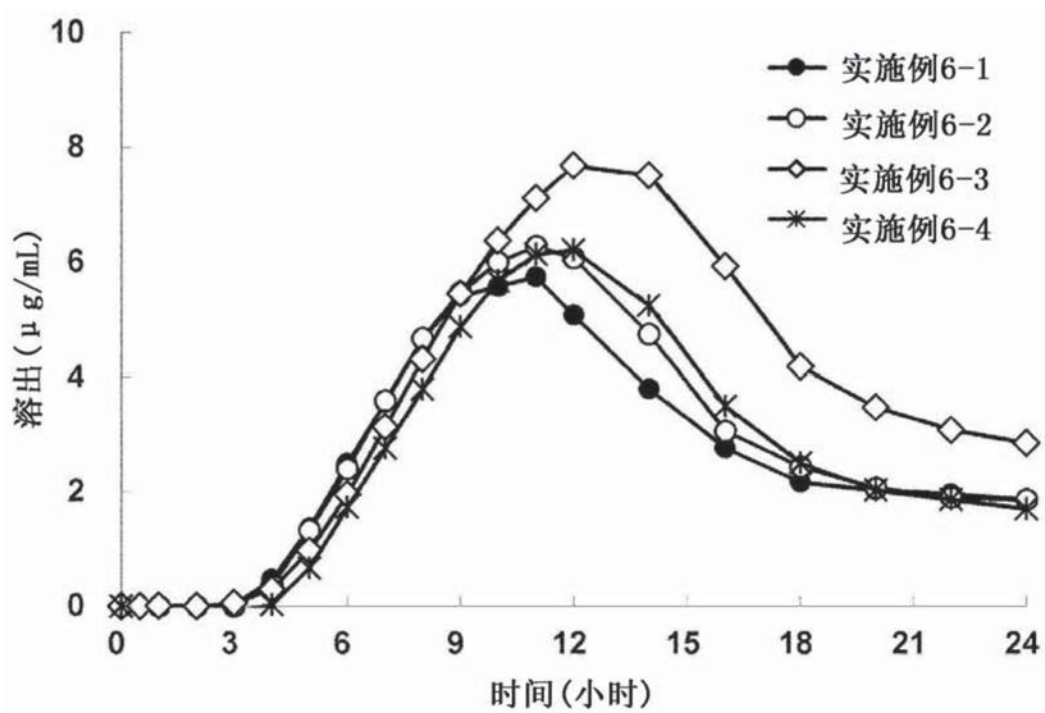


图6b

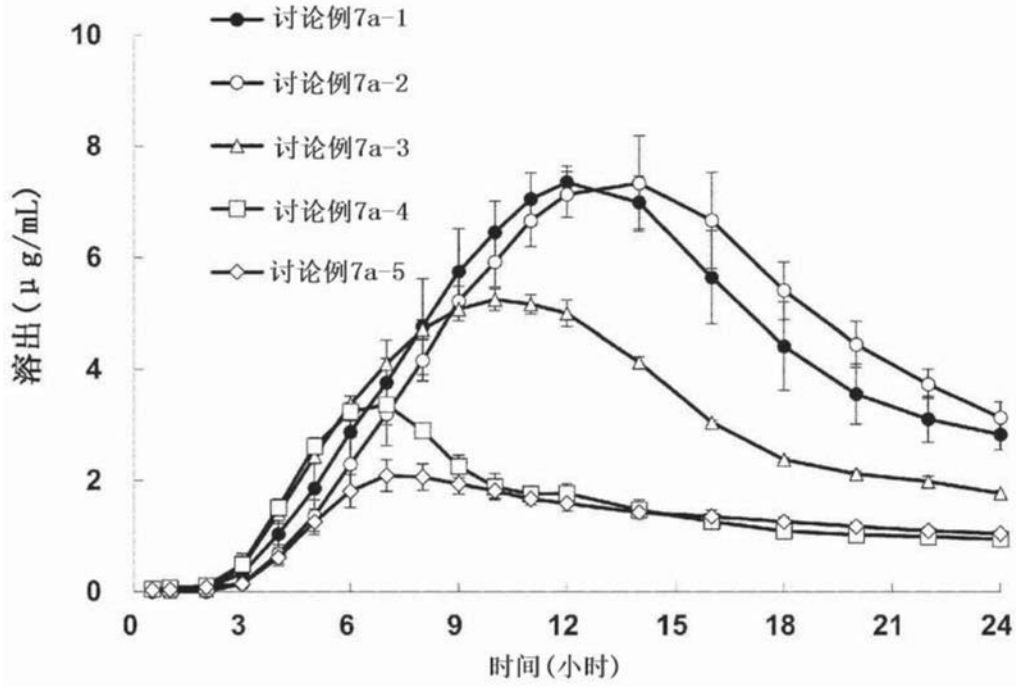


图7

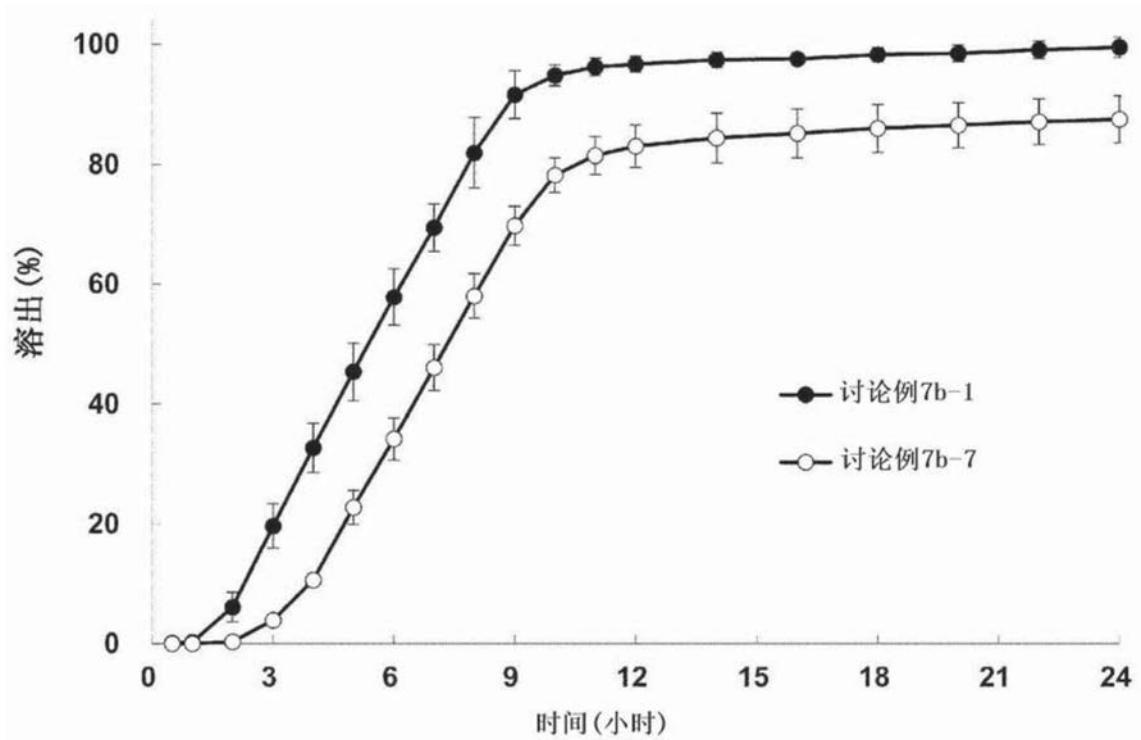


图8a

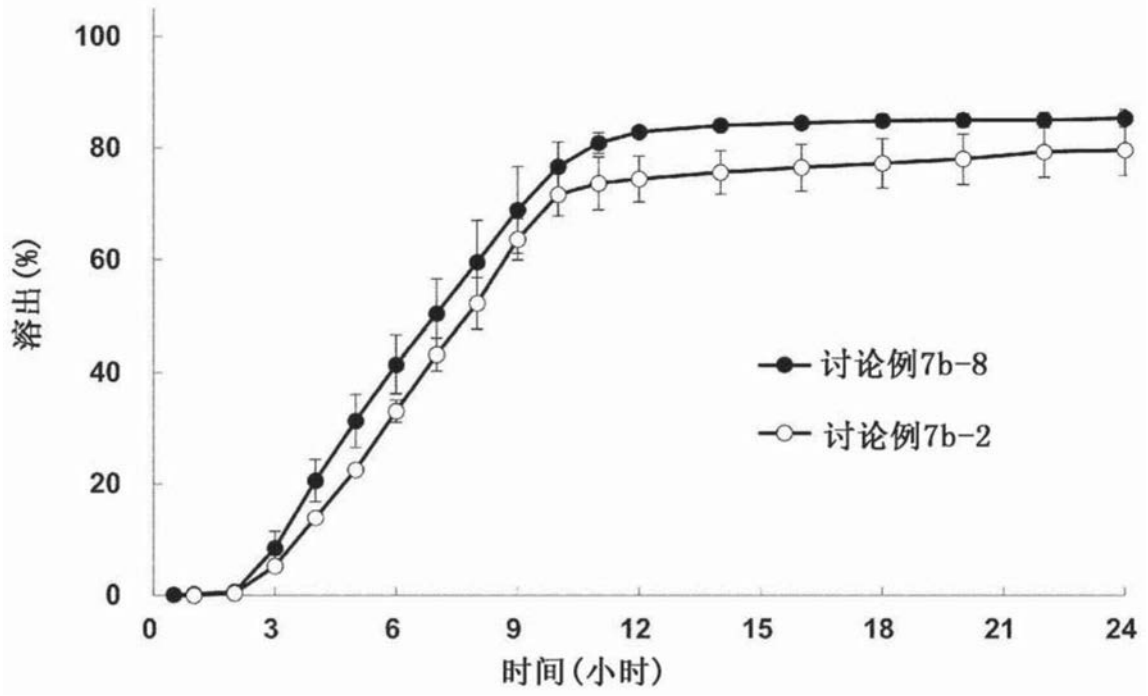


图8b

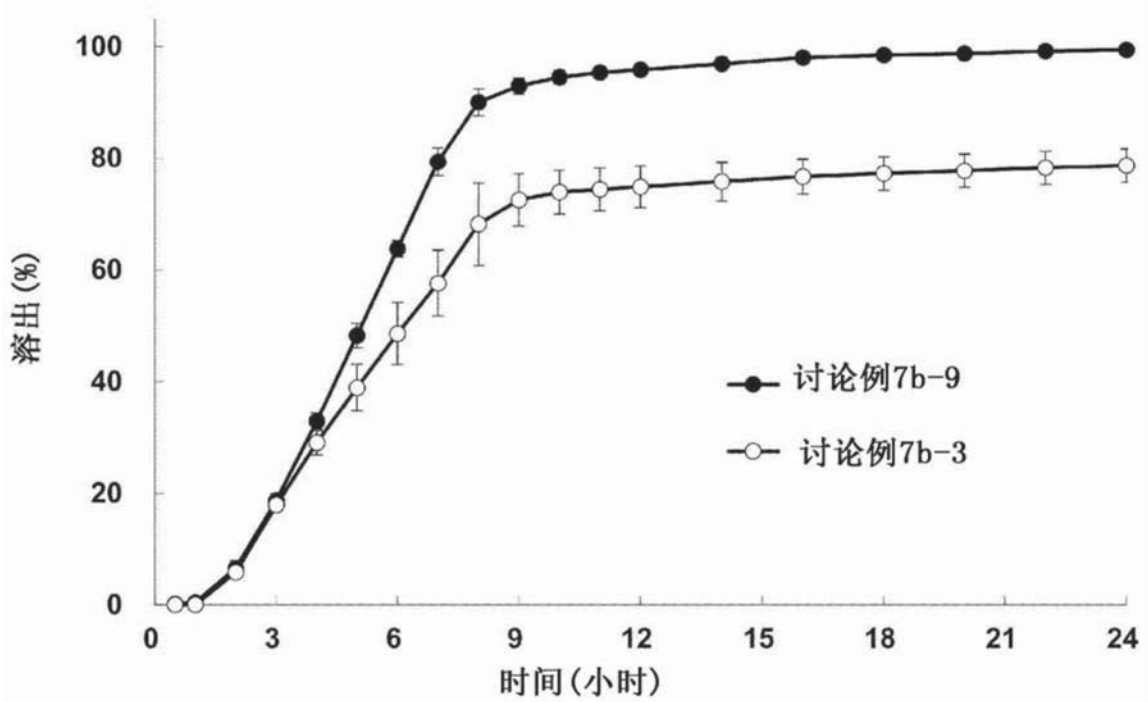


图8c

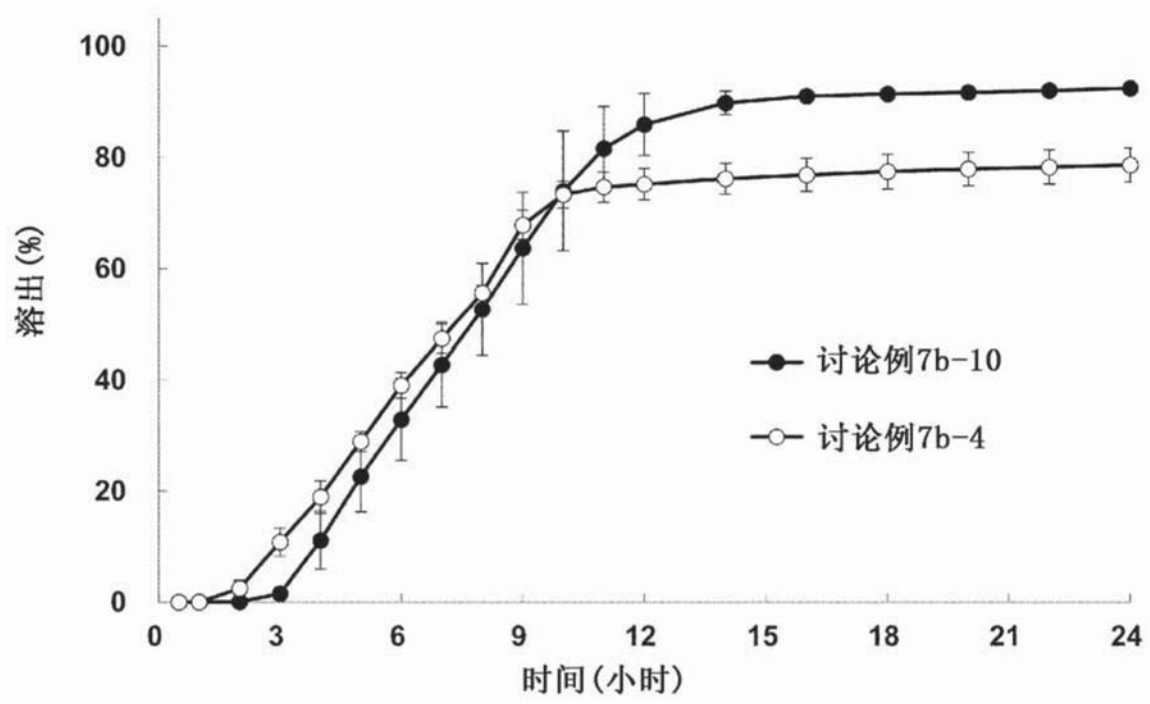


图8d

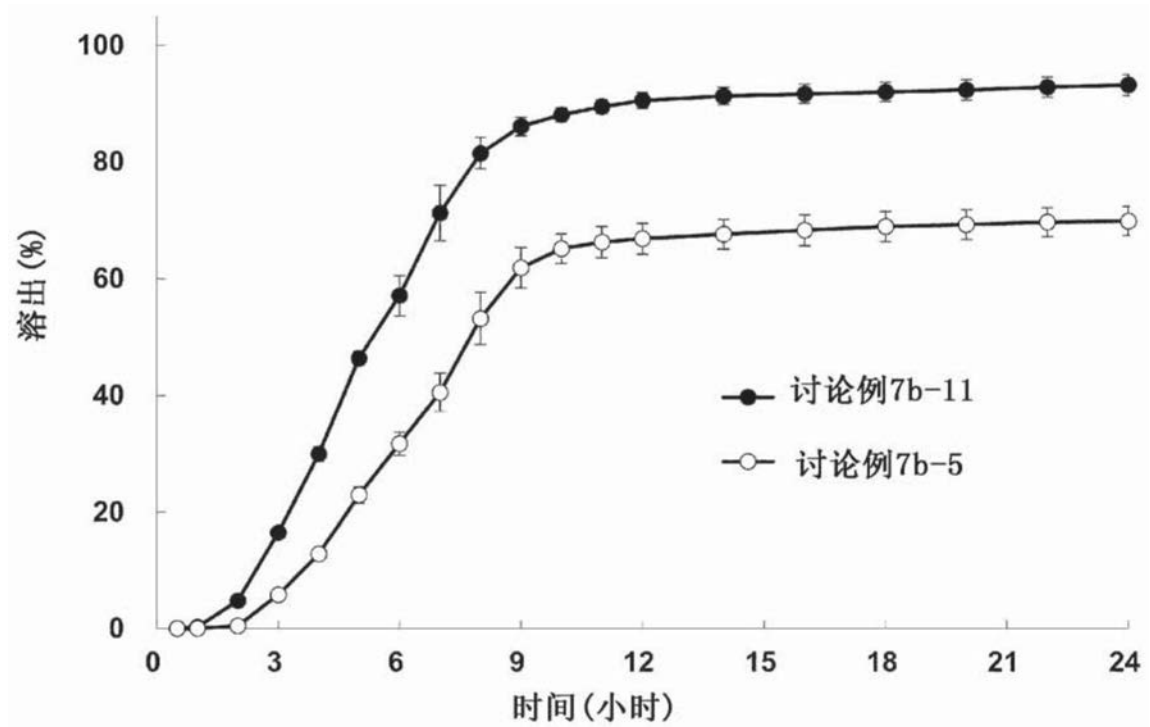


图8e

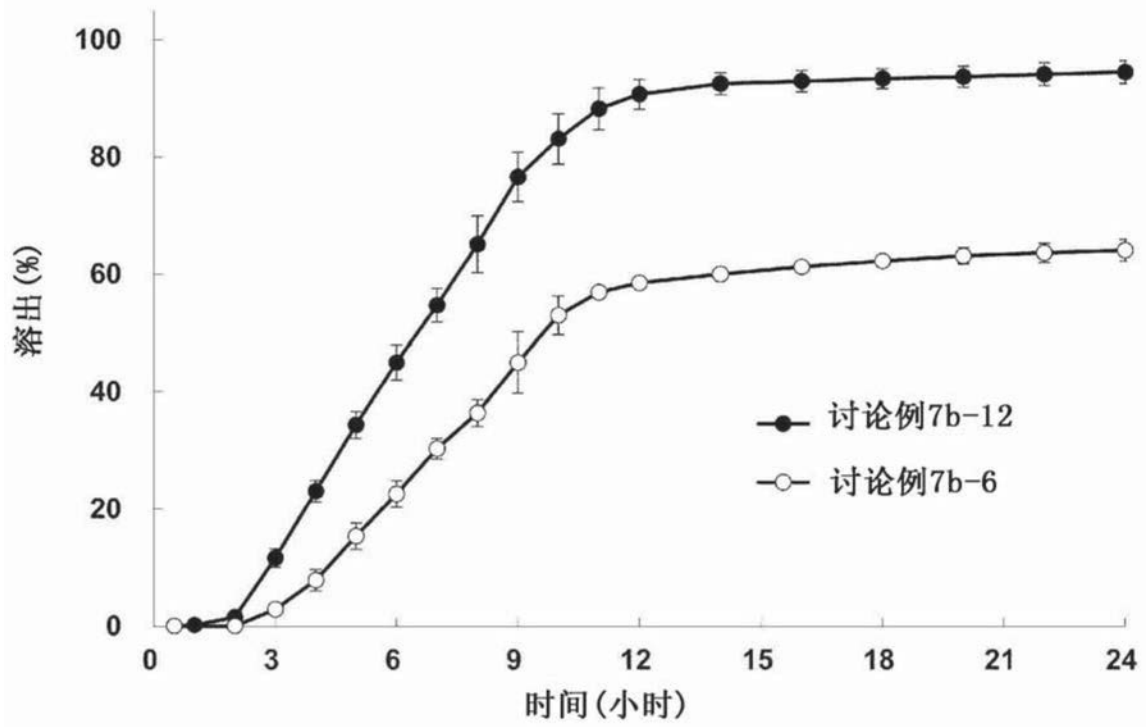


图8f

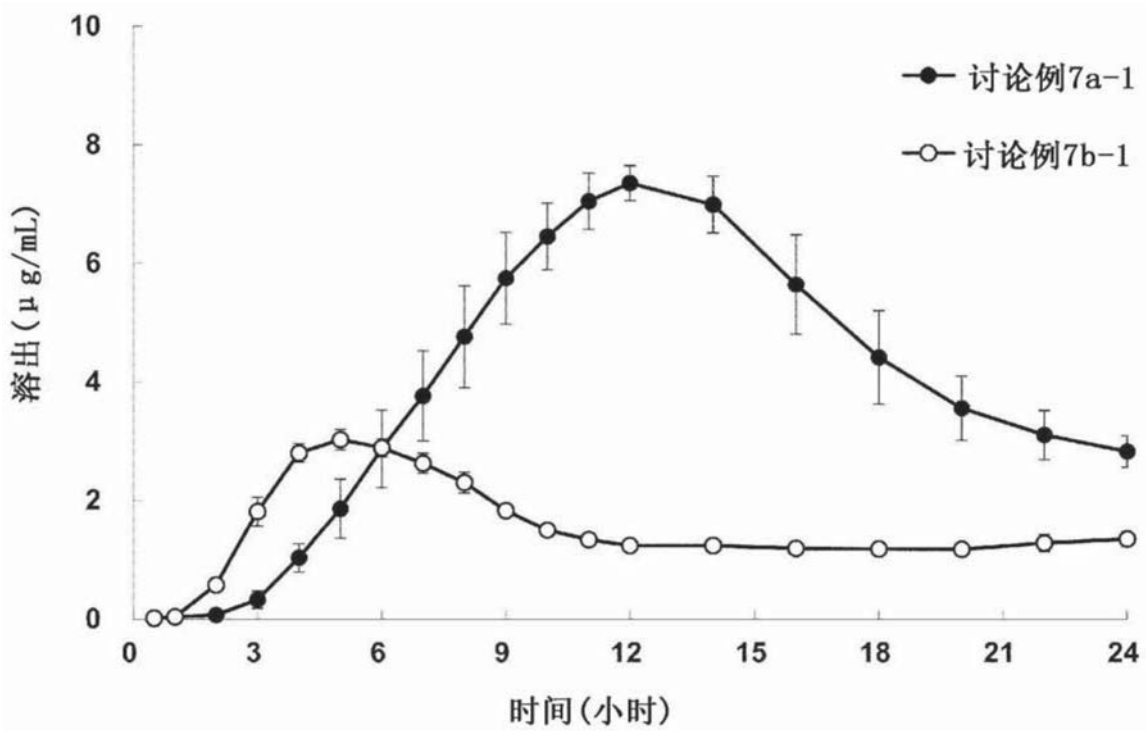


图8g

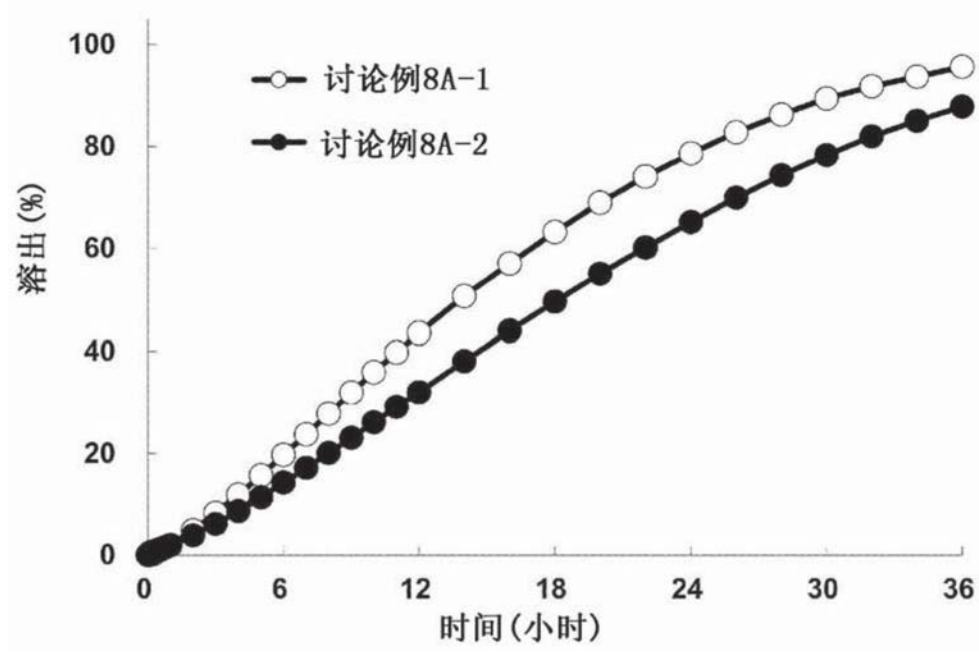


图9a

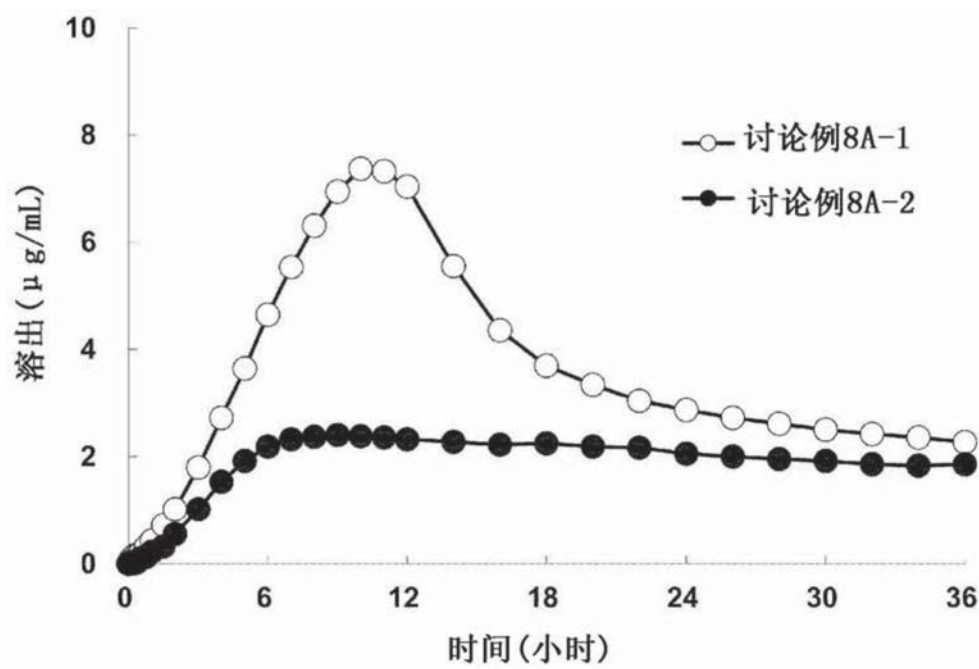


图9b

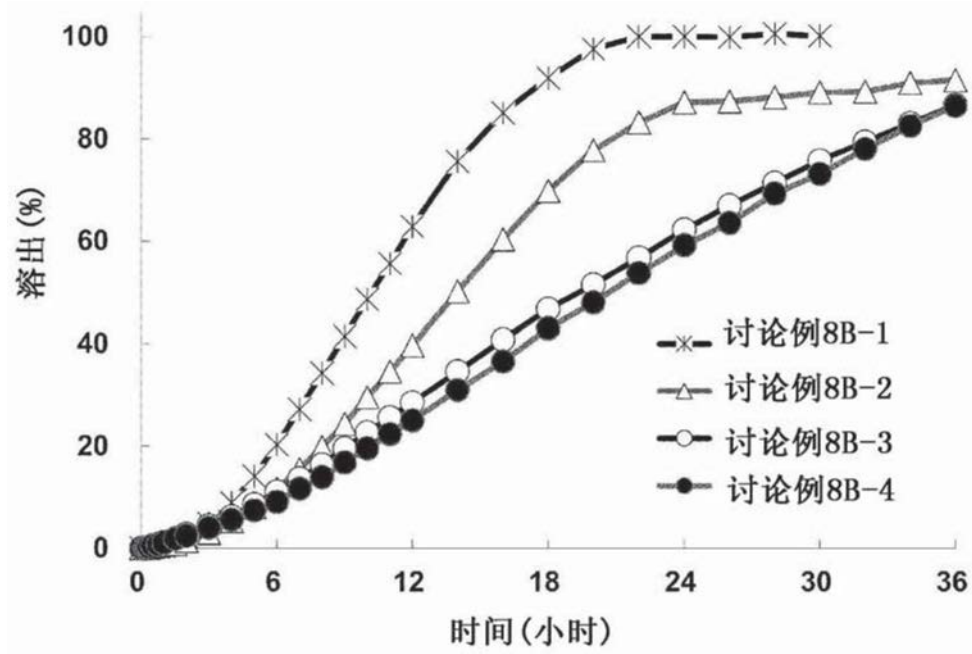


图10a

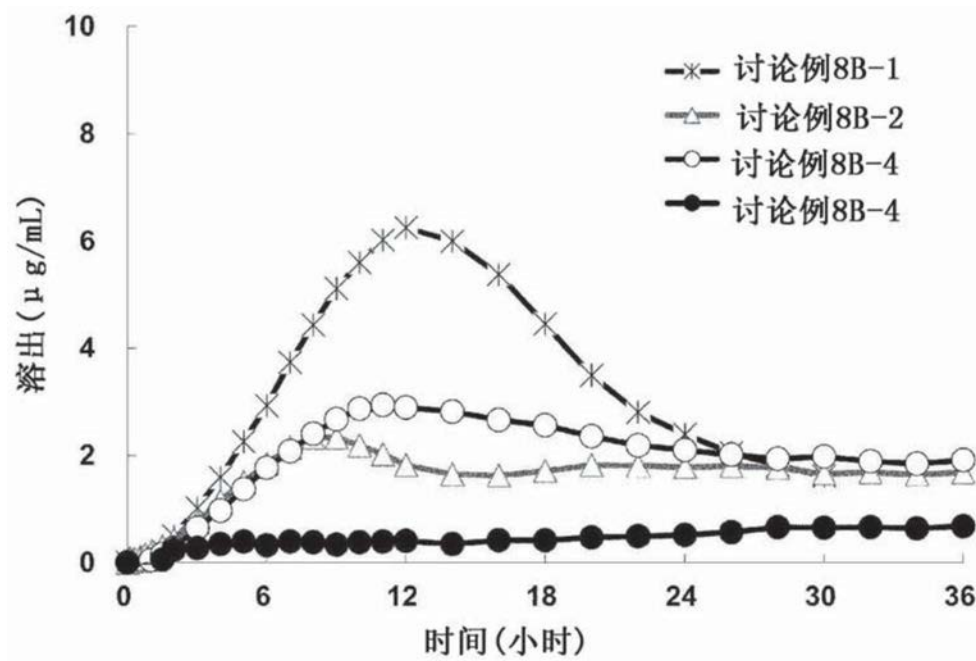


图10b

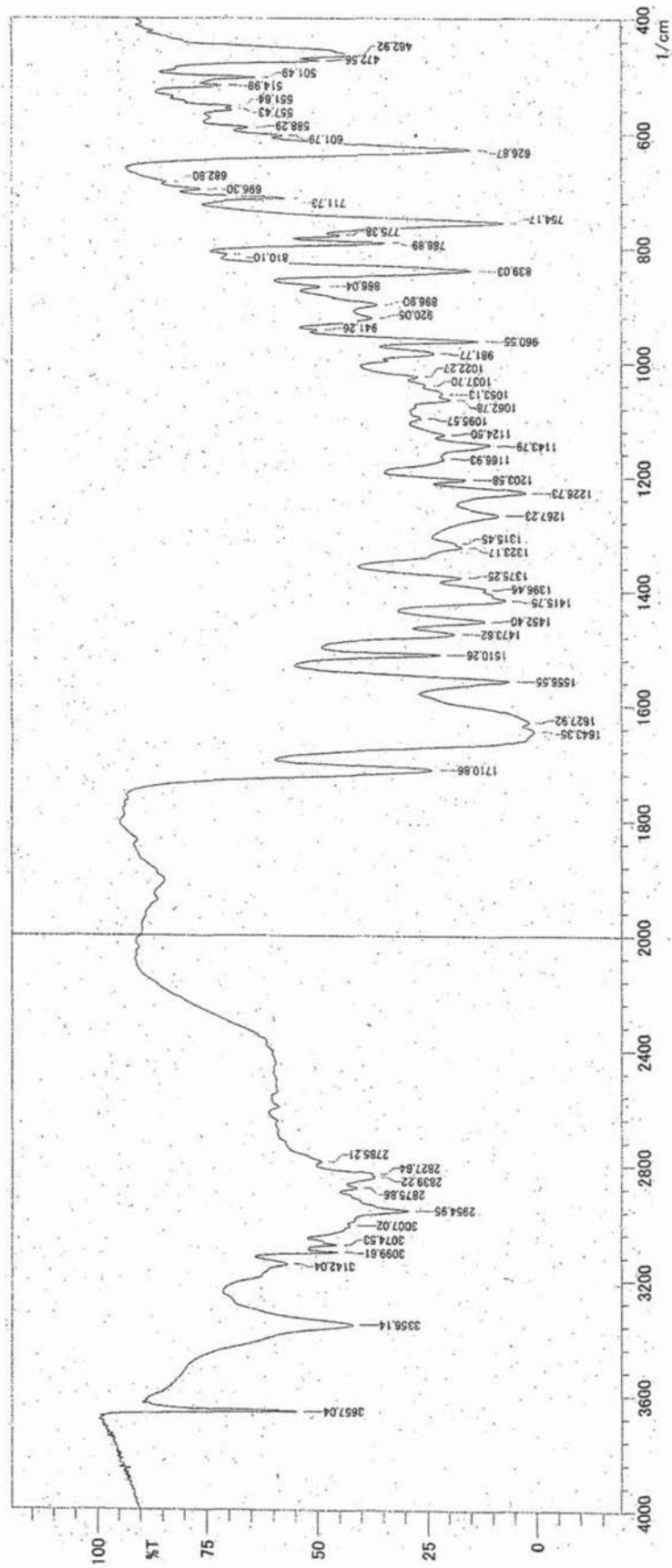


图11a

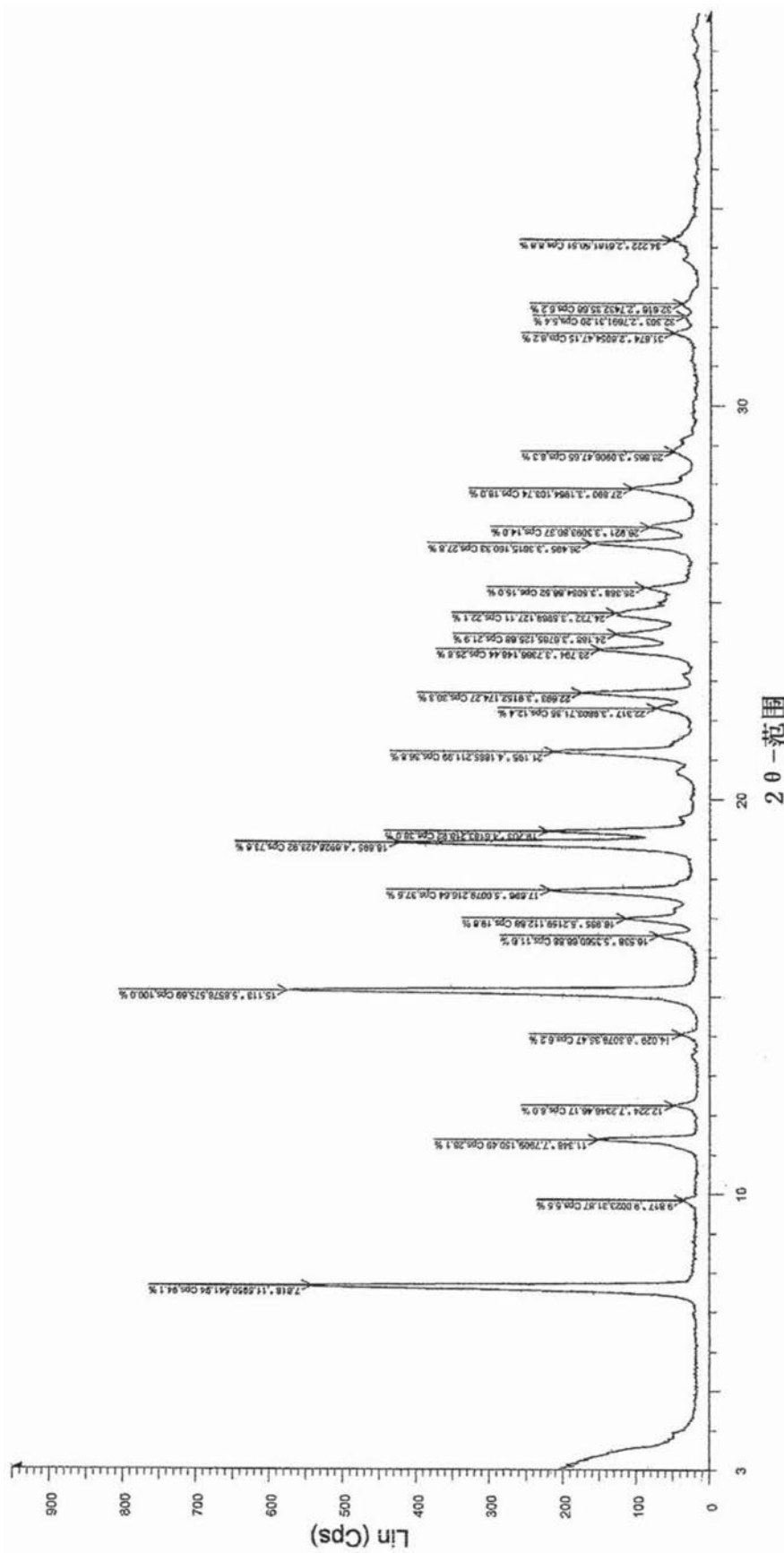


图11b

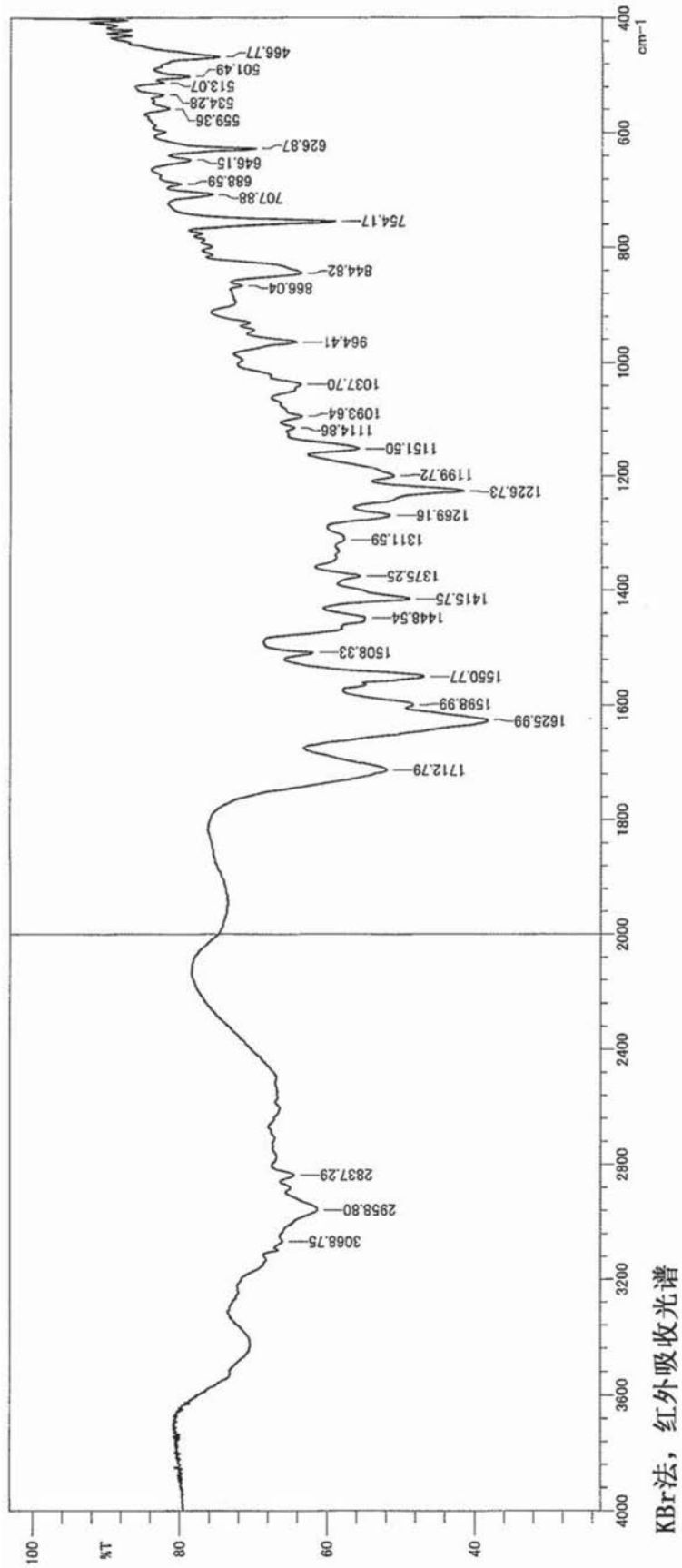


图11c

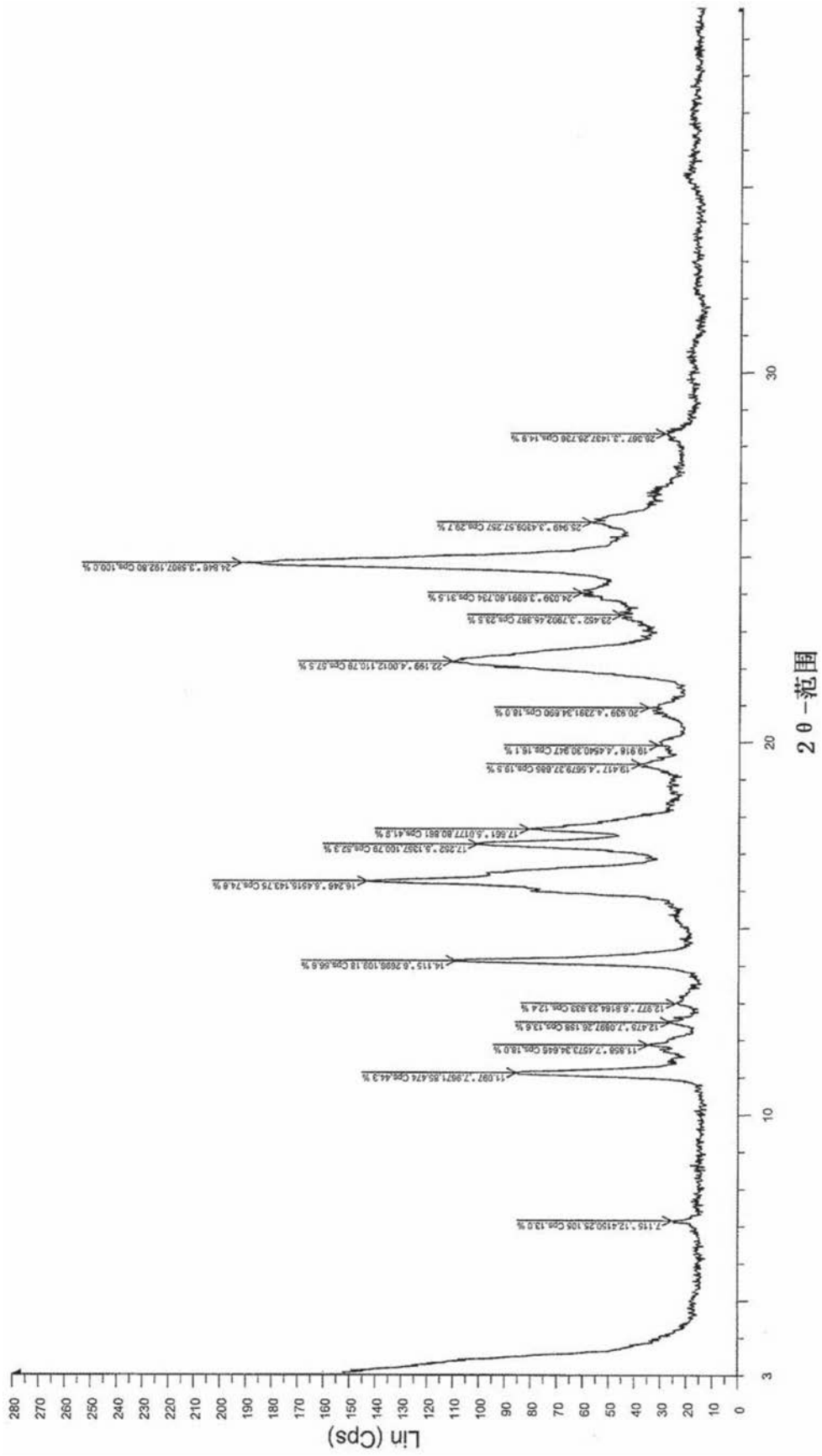


图11d

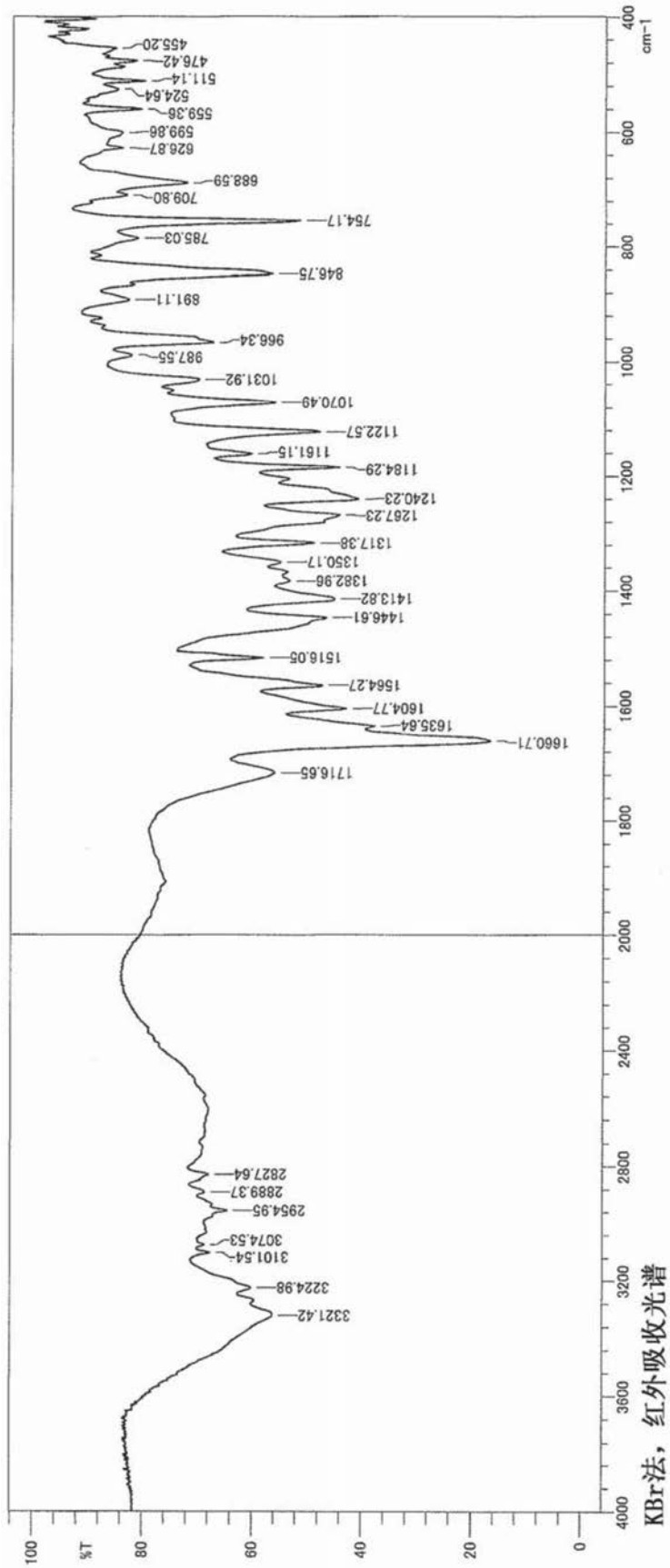


图11e

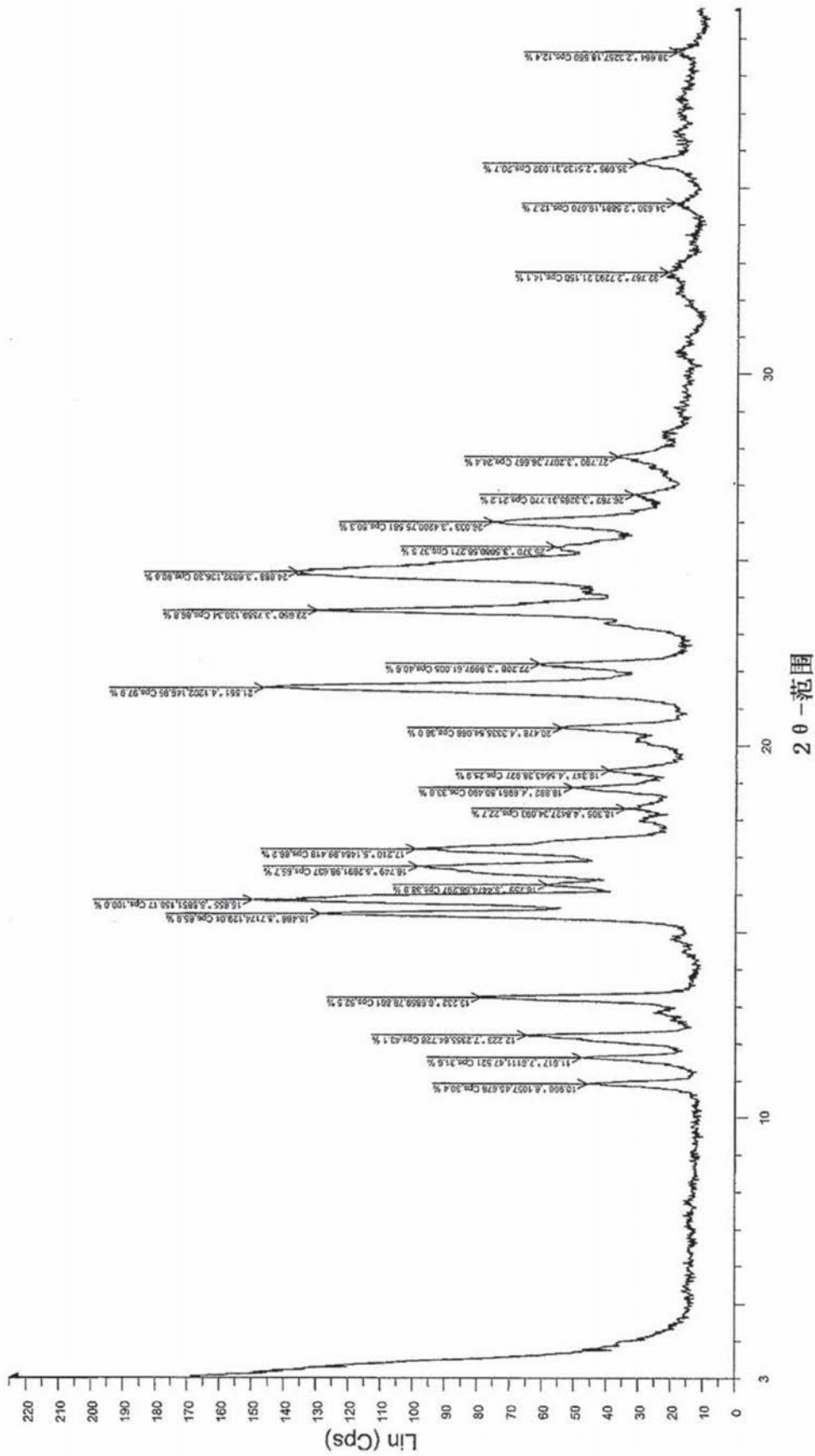


图11f

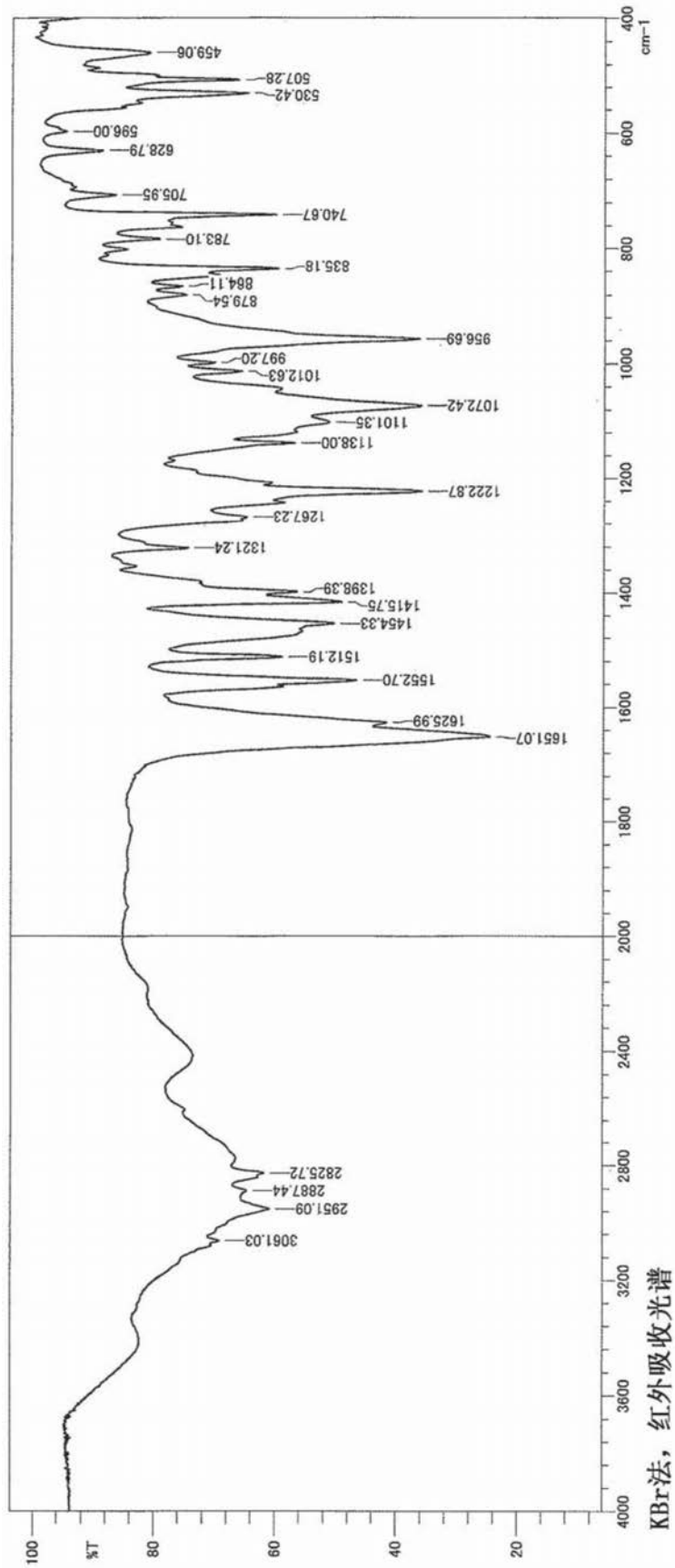


图11g

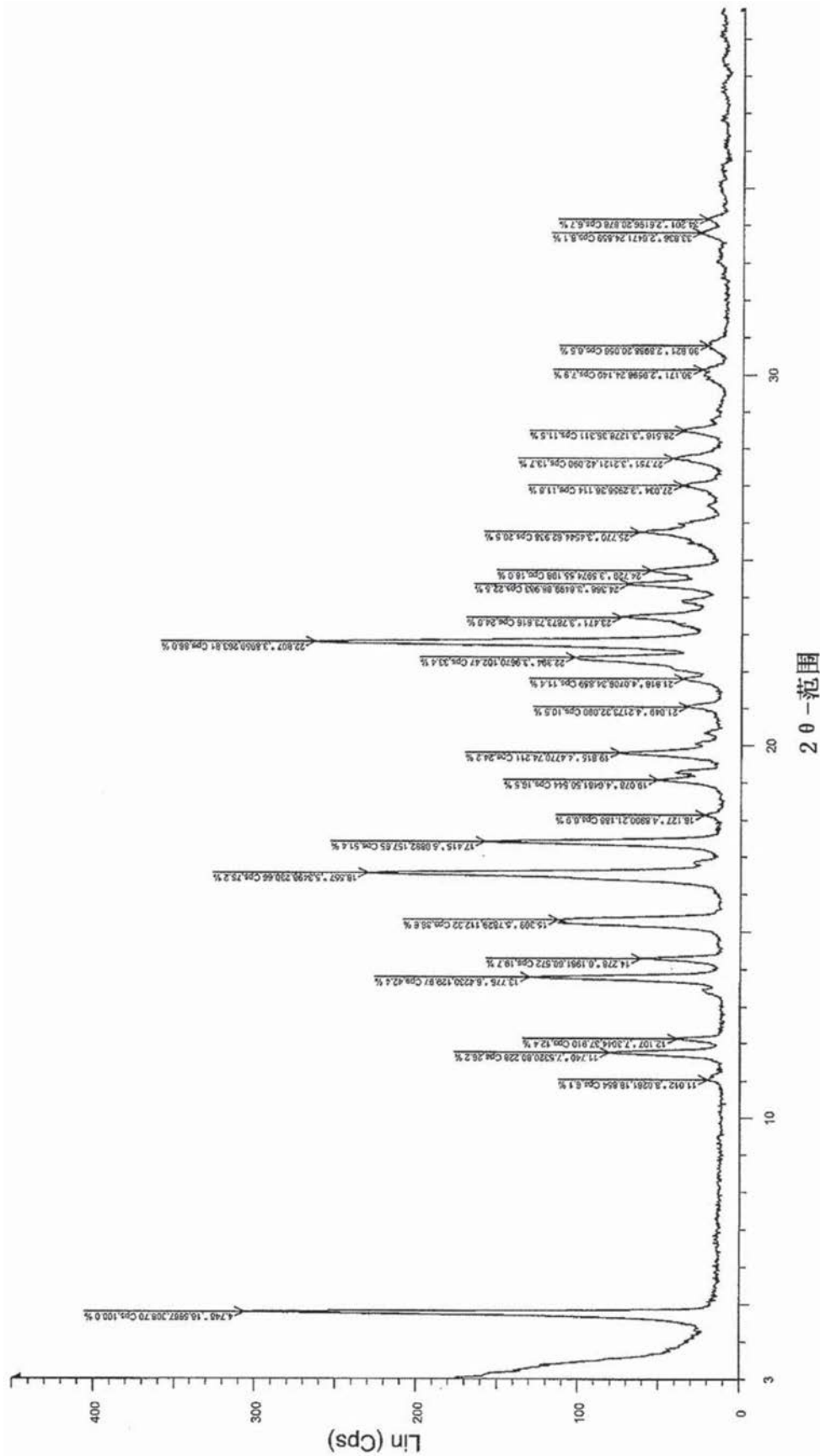


图11h

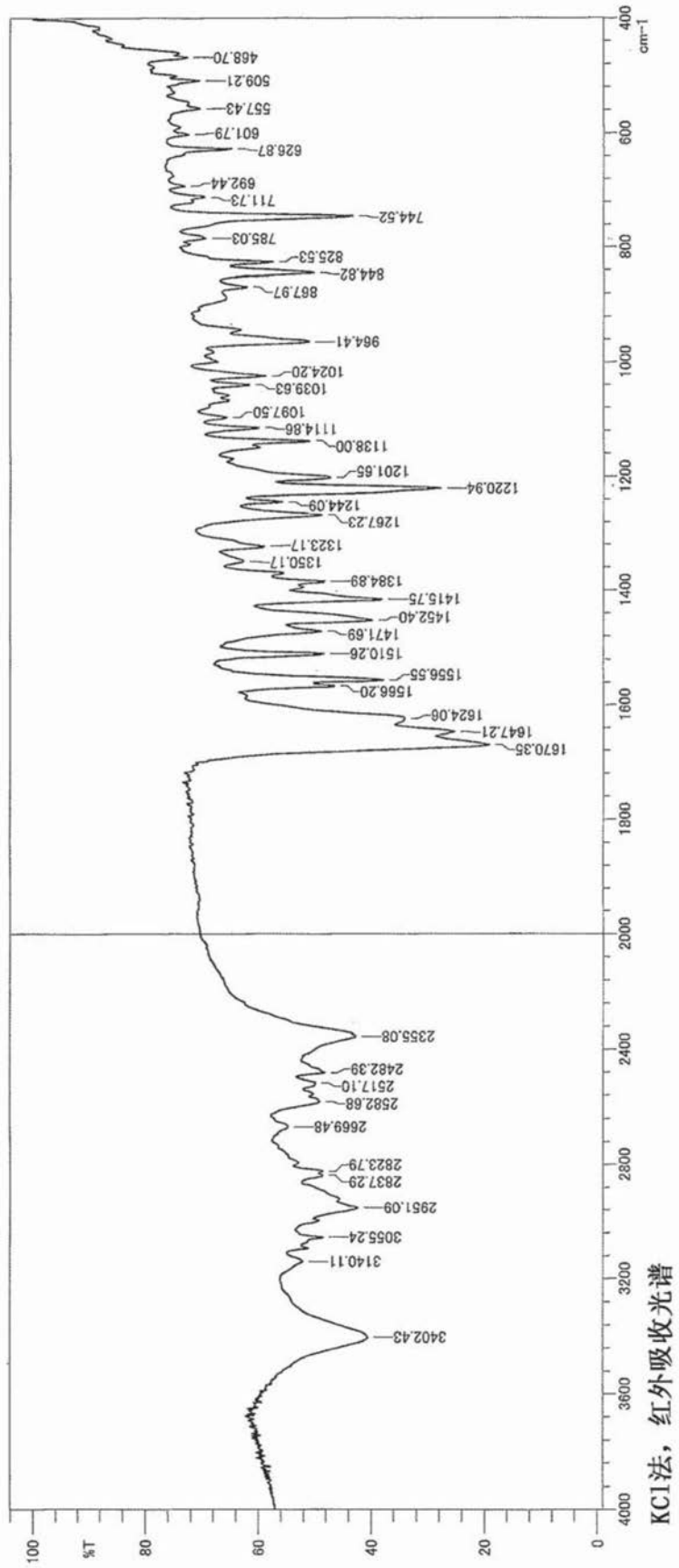


图11i

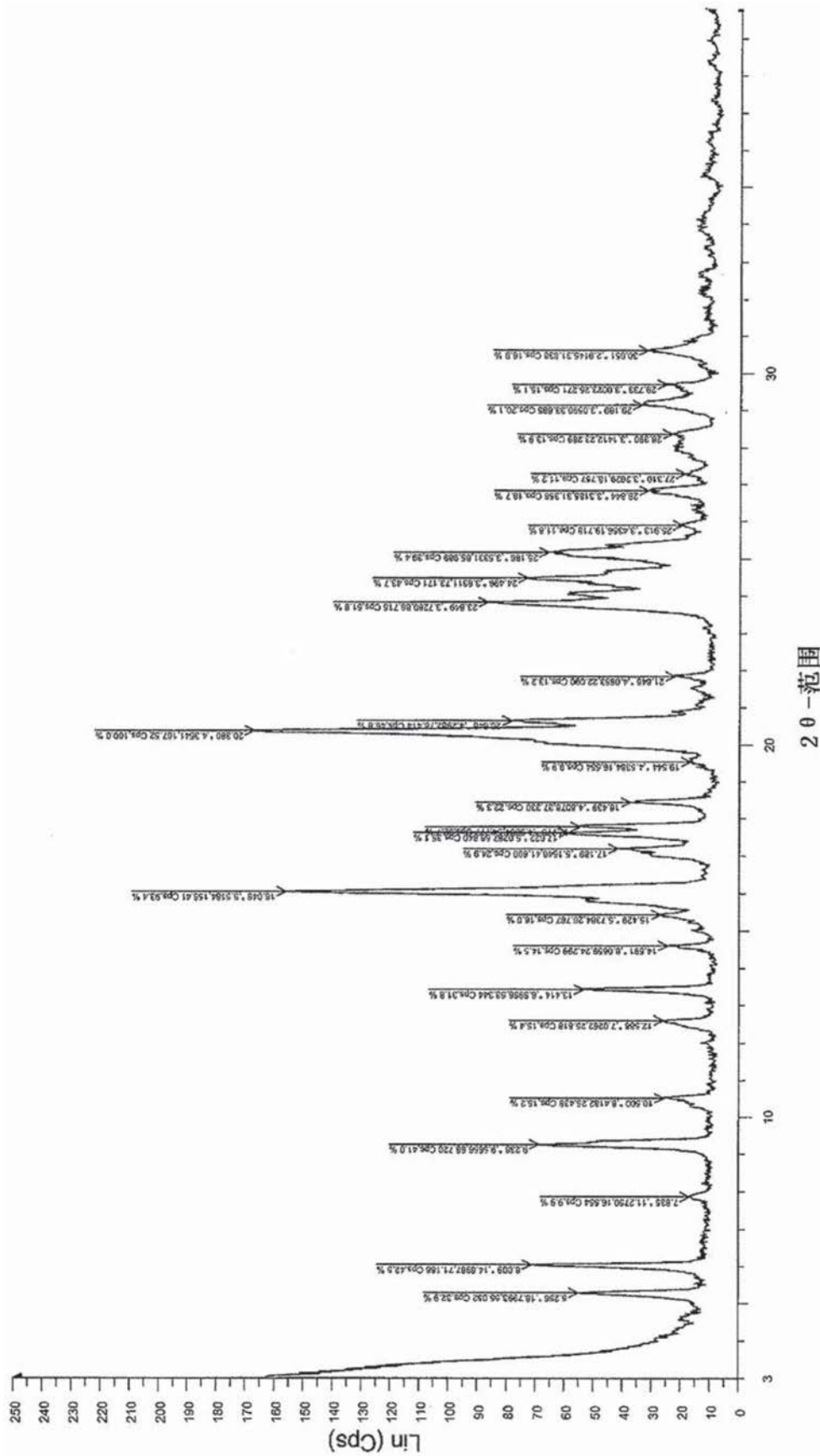


图11j

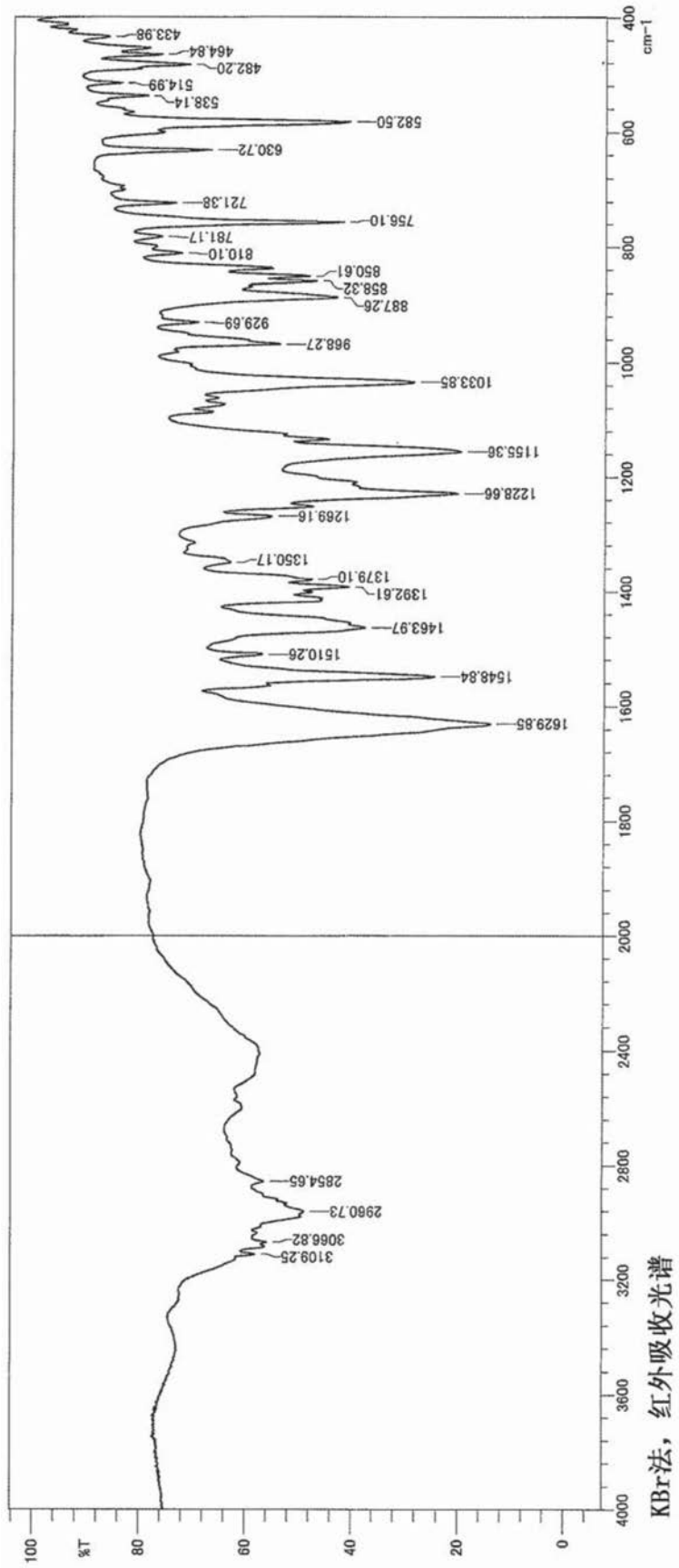


图11k

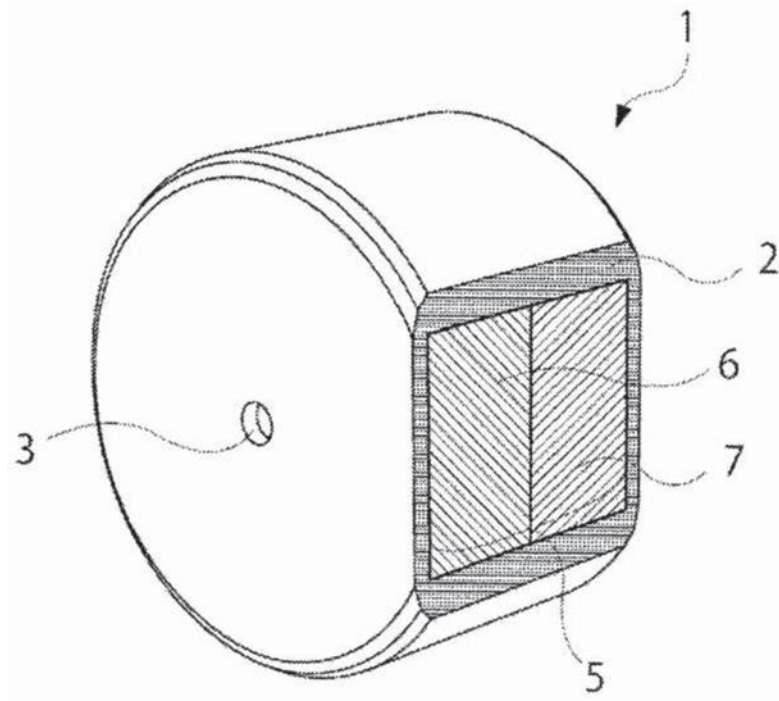


图12