

1. 一种用于口服给予受试者烟酰胺的单位剂量药物产品,包括:

(a) 多个延迟立即释放小片,其包含含有烟酰胺的压缩基质,其设置有pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟立即释放小片选择性地在远端回肠中释放烟酰胺;和

(b) 多个延迟延长释放小片,其包含含有烟酰胺的压缩基质,其设置有内部pH非依赖性延长释放包衣和外部pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟延长释放小片选择性地在结肠释放烟酰胺;

其中:

所述单位剂量药物产品中(a)和(b)的相对量使得在所述单位剂量药物中提供的烟酰胺的10至90%w/w存在于(b)的所述延迟延长释放小片中;并且

所述单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为0.25至6克。

2. 根据权利要求1所述的单位剂量药物产品,其中所述延迟立即释放小片在5.5或更高的pH下释放烟酰胺。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,随后pH4.5缓冲液2小时,然后pH7缓冲液,所述延迟立即释放小片在pH1.2和pH4.5下表现出释放小于其总烟酰胺含量的10%,并且在pH 7下表现出60分钟内基本上释放所有的总烟酰胺含量。

4. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,随后pH4.5缓冲液2小时,然后pH7缓冲液,所述延迟立即释放小片在pH1.2和pH4.5下表现出释放小于其总烟酰胺含量的10%,并且在pH 7下表现出30分钟内基本上释放所有的总烟酰胺含量。

5. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的延迟立即释放小片在远端回肠中释放其总烟酰胺含量的至少50%w/w。

6. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的延迟立即释放小片在远端回肠中释放其总烟酰胺含量的至少70%w/w。

7. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中所述延迟延长释放小片在7或更高的pH下释放烟酰胺。

8. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,随后pH4.5缓冲液2小时,然后pH7缓冲液12小时,所述延迟延长释放小片在pH1.2和pH4.5下表现出基本不释放烟酰胺,并且在pH 7下表现出在至少4小时内延长释放烟酰胺。

9. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,随后pH4.5缓冲液2小时,然后pH7缓冲液12小时,所述延迟延长释放小片在pH1.2和pH4.5下表现出基本不释放烟酰胺,并且在pH 7下表现出在至少8-12小时内延长释放烟酰胺。

10. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(b)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总烟酰胺含量的至少50%w/w。

11. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(b)的延迟延长释放小片在结肠

中释放其总烟酰胺含量的至少70%w/w。

12. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中所述单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为0.25g至6g。

13. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中所述单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为2-3g。

14. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺和药学上可接受的粘合剂。

15. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含至少60%w/w的烟酰胺。

16. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含至少70%w/w的烟酰胺。

17. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含至少80%w/w的烟酰胺。

18. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含至少90%w/w的烟酰胺。

19. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺和羟丙基纤维素。

20. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺、药学上可接受的粘合剂、药学上可接受的填充剂和药学上可接受的润滑剂。

21. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺、羟丙基纤维素、微晶纤维素和硬脂酸镁。

22. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的pH依赖性肠溶包衣包含一种或多种选自甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物1:1、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素的聚合物。

23. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(b)的pH依赖性肠溶包衣包含一种或多种选自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2、聚(丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸)[7:3:1]和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的聚合物。

24. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(b)的pH非依赖性延长释放包衣包含pH非依赖性延长释放聚合物和成孔剂。

25. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(b)的pH非依赖性延长释放包衣包含乙基纤维素和成孔剂。

26. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(b)的pH非依赖性延长释放包衣包含乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

27. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的小片和/或(b)的小片还包含在pH依赖性肠溶包衣外部的密封包衣。

28. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的小片和(b)的小片具有1-4mm的最长直径。

29. 根据权利要求1或2所述的单位剂量药物产品,其中(a)的小片和(b)的小片在小袋、胶囊或小瓶中提供。

30. 根据前述权利要求任一项所述的单位剂量药物产品在制备药物中的用途,所述药物用于通过口服给予治疗炎性肠病。

31. 根据权利要求30所述的用途,其中所述炎性肠病是溃疡性结肠炎或轻度至中度克罗恩病。

32. 一种用于口服给予受试者烟酰胺和美沙拉嗪的单位剂量药物产品,其包括:

(a) 多个延迟立即释放小片,其包含含有烟酰胺的压缩基质,其设置有pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟立即释放小片选择性地在远端回肠中释放烟酰胺;和

(b) 多个延迟延长释放小片,其包含含有烟酰胺的压缩基质,其设置有内部pH非依赖性延长释放包衣和外部pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟延长释放小片选择性地在结肠释放烟酰胺;

(c) 多个延迟立即释放小片,其包含含有美沙拉嗪的压缩基质,其设置有pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟立即释放小片选择性地在远端回肠释放美沙拉嗪;和

(d) 多个延迟延长释放小片,其包含含有美沙拉嗪的压缩基质,其设置有内部pH非依赖性延长释放包衣和外部pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟延长释放小片选择性地在结肠中释放美沙拉嗪;

其中:

所述单位剂量药物产品中(a)和(b)的相对量使得单位剂量药物中提供的烟酰胺的10至90%w/w存在于(b)的延迟延长释放小片中;

所述单位剂量药物产品中(c)和(d)的相对量使得在单位剂量药物中提供的美沙拉嗪的10-90%w/w存在于(d)的延迟延长释放小片中;

其中(a)和(b)的相对量可以独立于(c)和(d)的相对量选择,并且(c)和(d)的相对量可以独立地于(a)和(b)的相对量选择;

所述单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为0.25至4克,和

所述单位剂量药物产品中美沙拉嗪的总量为0.4至6g。

33. 根据权利要求32所述的单位剂量药物产品,其中所述延迟立即释放小片在5.5或更高的pH下释放烟酰胺或美沙拉嗪。

34. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,接着pH4.5缓冲液2小时,然后是pH7缓冲液,所述包含烟酰胺的延迟立即释放小片(a)在pH1.2和pH4.5下表现出释放小于其总烟酰胺含量的10%,并且在pH7下表现出在60分钟内基本上释放所有的总烟酰胺含量。

35. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,接着pH4.5缓冲液2小时,然后是pH7缓冲液,所述包含烟酰胺的延迟立即释放小片(a)在pH1.2和pH4.5下表现出释放小于其总烟酰胺含量的10%,并且在pH 7下表现出在30分钟内基本上释放所有的总烟酰胺含量。

36. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,接着pH4.5缓冲液2小时,然后是pH7缓冲液,所述包含美沙拉嗪的延迟立即释放小片(c)

在pH1.2和pH4.5下表现出基本不释放美沙拉嗪,并且在pH 7下表现出在120分钟内基本上释放所有的美沙拉嗪。

37. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,接着pH4.5缓冲液2小时,然后是pH7缓冲液2小时,所述包含美沙拉嗪的延迟立即释放小片 (c) 在pH1.2和pH4.5下表现出基本不释放美沙拉嗪,并且在pH 7下表现出在90分钟内基本上释放所有的美沙拉嗪。

38. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中 (a) 的延迟立即释放小片在远端回肠中释放其总烟酰胺含量的至少50%w/w和/或其中 (c) 的延迟立即释放小片在远端回肠释放其美沙拉嗪总含量的至少50%w/w。

39. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中 (a) 的延迟立即释放小片在远端回肠中释放其总烟酰胺含量的至少70%w/w和/或其中 (c) 的延迟立即释放小片在远端回肠释放其美沙拉嗪总含量的至少70%w/w。

40. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中所述延迟延长释放小片在pH为7或更高时释放烟酰胺或美沙拉嗪。

41. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH4.5缓冲液2小时,接着pH7.0缓冲液12小时,所述包含烟酰胺的延迟延长释放小片 (b) 在pH1.2和pH4.5下基本上不释放烟酰胺,并且在pH 7.0下表现出至少4小时的烟酰胺延长释放。

42. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH4.5缓冲液2小时,接着pH7.0缓冲液12小时,所述包含烟酰胺的延迟延长释放小片 (b) 在pH1.2和pH4.5下基本上不释放烟酰胺,并且在pH 7.0下表现出至少8-12小时的烟酰胺延长释放。

43. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH4.5缓冲液2小时,接着pH7.0缓冲液12小时,所述包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片 (d) 在pH1.2和pH4.5下表现出基本上不释放美沙拉嗪,并且在pH 7.0下表现出至少4小时的美沙拉嗪延长释放。

44. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH4.5缓冲液2小时,接着pH7.0缓冲液12小时,所述延迟延长释放小片在pH1.2和pH4.5下表现出基本上不释放美沙拉嗪,并且在pH7.0下表现出至少6小时的美沙拉嗪延长释放。

45. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH4.5缓冲液2小时,接着pH7.0缓冲液12小时,所述延迟延长释放小片在pH1.2和pH4.5下表现出基本上不释放美沙拉嗪,并且在pH 7.0下表现出至少8小时的美沙拉嗪延长

释放。

46. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH4.5缓冲液2小时,接着pH7.0缓冲液12小时,所述包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片(d)在pH1.2和pH4.5下表现出基本上不释放美沙拉嗪,并且在pH 7.0下表现出至少12小时的美沙拉嗪延长释放。

47. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(b)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总烟酰胺含量的至少50%w/w和/或其中(d)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总美沙唑嗪含量的至少50%w/w。

48. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(b)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总烟酰胺含量的至少70%w/w和/或其中(d)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总美沙拉嗪含量的至少70%w/w。

49. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP装置2在37℃和100rpm下在750mL 0.1N HCL中进行体外溶出测试2小时、接着在1000mL pH7磷酸盐缓冲液中12小时时,所述单位剂量药物产品表现出在2小时释放出烟酰胺≤10%,在6小时为60-90%,在14小时为≥90%。

50. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中,当根据USP装置2在37℃和100rpm下在750mL 0.1N HCL中进行体外溶出测试2小时、接着在1000mL pH7磷酸盐缓冲液中12小时时,所述单位剂量药物产品表现出在2小时释放出美沙拉嗪≤10%,在6小时为45-75%,在14小时为≥90%。

51. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中所述单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为0.25至4g,并且所述单位剂量药物产品中美沙拉嗪的总量为0.4至6克。

52. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中所述单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为2至3g,并且所述单位剂量药物产品中美沙拉嗪的总量为2g或4g。

53. 根据权利要求32-33中任一项的单位剂量药物产品,其中(c)的压缩基质和(d)的压缩基质包含微粉化美沙拉嗪。

54. 根据权利要求53所述的单位剂量药物产品,其中所述微粉化美沙拉嗪的粒度分布使得第90百分位数D(v,0.9)不大于30μm。

55. 根据权利要求53所述的单位剂量药物产品,其中所述微粉化美沙拉嗪具有的粒度分布使得典型值D(v,0.9)为16-17μm。

56. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中所述美沙拉嗪的粒度分布使得第90百分位数D(v,0.9)不大于100μm。

57. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中所述美沙拉嗪的粒度分布使得典型值D(v,0.9)为40-50μm。

58. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺和药学上可接受的粘合剂。

59. 根据权利要求32-33中任一项的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺和羟丙基纤维素。

60. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(c)的压缩基质和(d)的压缩基质包含美沙拉嗪和药学上可接受的粘合剂。

61. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(c)的压缩基质和(d)的压缩基质包含美沙拉嗪和聚维酮。

62. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺、药学上可接受的粘合剂、药学上可接受的填充剂、药学上可接受的润滑剂、和药学上可接受的增塑剂。

63. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺、羟丙基纤维素、微晶纤维素和硬脂酸镁。

64. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(c)的压缩基质和(d)的压缩基质包含美沙拉嗪、药学上可接受的粘合剂、药学上可接受的填充剂和药学上可接受的润滑剂。

65. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(c)的压缩基质和(d)的压缩基质包含美沙拉嗪、聚维酮、微晶纤维素和硬脂酸镁。

66. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(a)和(c)的pH依赖性肠溶包衣包含一种或多种选自甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物1:1、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素的聚合物。

67. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(b)和(d)的pH依赖性肠溶包衣包含一种或多种选自甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2、聚(丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸)[7:3:1]和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的聚合物。

68. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(b)和(d)的pH非依赖性延长释放包衣包含pH非依赖性延长释放聚合物和成孔剂。

69. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(b)和(d)的pH非依赖性延长释放包衣包含乙基纤维素和成孔剂。

70. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(b)和(d)的pH非依赖性延长释放包衣包含乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

71. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(a)的小片、(b)的小片、(c)的小片和/或(d)的小片还包含pH依赖性肠溶衣外部的密封包衣。

72. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(a)的小片、(b)的小片、(c)的小片和/或(d)的小片具有1-3mm的最长直径。

73. 根据权利要求32-33中任一项所述的单位剂量药物产品,其中(a)的小片、(b)的小片、(c)的小片和/或(d)的小片提供在小袋、胶囊或小瓶中。

74. 根据权利要求32-33中任一项所述的包含烟酰胺和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品在制备药物中的用途,所述药物用于通过口服给予治疗炎性肠病。

75. 烟酰胺在制备药物中的用途,所述药物用于口服给予有需要的受试者烟酰胺,或用于治疗炎性肠病,其中所述药物包含根据权利要求1-29中任一项所述的包含烟酰胺的单位剂量药物产品。

76. 烟酰胺和美沙拉嗪在制备药物中的用途,所述药物用于口服给予有需要的受试者

烟酰胺和美沙拉嗪,或用于治疗炎性肠病,其中所述药物包括根据权利要求32-73中任一项所述的包括烟酰胺和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品。

77.根据权利要求74-76中任一项所述的用途,其中所述炎性肠病是溃疡性结肠炎或轻度至中度克罗恩病。

78.一种单位剂量药物产品,其包含根据权利要求1-29中任一项所述的烟酰胺,用于将烟酰胺口服给予有需要的受试者,或用于治疗炎性肠病。

79.一种单位剂量药物产品,其包含根据权利要求32-73中任一项所述的烟酰胺和美沙拉嗪,用于向有需要的受试者口服给予烟酰胺和美沙拉嗪,或用于治疗炎性肠病。

80.根据权利要求78-79中任一项所述的单位剂量药物产品,其中所述炎性肠病是溃疡性结肠炎或轻度至中度克罗恩病。

烟酰胺的口服药物组合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2016年4月19日提交的美国临时申请62/324,415的优先权,其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述了用于口服给予烟酰胺的药物组合物,以及用于口服给予烟酰胺和美沙拉嗪的药物组合物,以及制备这种药物组合物的方法,以及使用它们的治疗方法。

背景技术

[0004] 烟酰胺(也称为3-吡啶甲酰胺、尼克酰胺、烟酸酰胺或NAM)是烟酸(也称为维生素B₃或尼克酸)的酰胺。烟酰胺的口服剂型作为维生素/膳食补充剂出售。已经提出了口服给予烟酰胺的各种治疗用途,包括用作烟酸的替代物。W02013/186355描述了用于影响肠道微生物群的烟酰胺的口服药物组合物。W02015/086838描述了用于影响肠道微生物群和/或治疗胃肠道炎症的烟酰胺和美沙拉嗪(也称为5-氨基-2-羟基苯甲酸、5-ASA或马沙拉嗪)的口服药物组合物。

[0005] 然而,仍然需要用于口服给予烟酰胺或烟酰胺和美沙拉嗪的组合的药物组合物,其具有不同的释放曲线,因为患有肠道微生物群和/或胃肠道炎症的患者因为胃肠道症状的位置和程度不同。

发明内容

[0006] 在一个方面,本文提供了用于向受试者口服施用烟酰胺的单位剂量药物产品,其包含(a)多个延迟立即释放小片,其包含含有美沙拉嗪的压缩基质,设置有pH依赖性肠溶包衣,其中延迟立即释放小片在远端回肠选择性地释放烟酰胺;和(b)多个延迟延长释放小片,其包含含有烟酰胺的压缩基质,设置有内部pH非依赖性延长释放包衣和外部pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟延长释放小片在结肠中选择性地释放烟酰胺;其中单位剂量药物产品中(a)和(b)的相对量使得在单位剂量药物中提供的烟酰胺的10至90%w/w存在于延迟延长释放小片(b)中,并且单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为约0.25至约6g。

[0007] 在一些实施方案中,延迟立即释放小片在约5.5或更高的pH下释放烟酰胺。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶解测试——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着是pH 7缓冲液,所述延迟立即释放小片在pH 1.2和pH 4.5下显示释放其总烟酰胺含量的10%以下,并且在pH 7下在60分钟内基本上释放所有其烟酰胺含量。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶解测试——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH 7缓冲液,所述延迟立即释放小片在pH 1.2和pH 4.5下显示释放其总烟酰胺含量的10%以下,并且在pH 7下在30分钟内基本上释放所有其烟酰胺含量。

[0008] 在一些实施方案中,其中(a)的延迟立即释放小片在远端回肠释放其总烟酰胺含

量的至少50%w/w。在一些实施方案中, (a) 的延迟立即释放小片在远端回肠释放其总烟酰胺含量的至少70%w/w。在一些实施方案中, (a) 的延迟立即释放小片在远端回肠释放其总烟酰胺含量的至少30%w/w。

[0009] 在一些实施方案中, 延迟延长释放小片在7或更高的pH下释放烟酰胺。在一些实施方案中, 当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶解测试——pH 1.2缓冲液2小时, 然后pH 4.5缓冲液2小时, 接着pH 7.0缓冲液12小时, 所述延迟延长释放小片在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示烟酰胺的释放, 并且在pH 7.0下表现出在至少4小时内烟酰胺的延长释放。在一些实施方案中, 当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶解测试——pH 1.2缓冲液2小时, 然后pH 4.5缓冲液2小时, 接着pH 7.0缓冲液12小时, 所述延迟延长释放小片在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示烟酰胺的释放, 并且在pH 7.0下表现出在至少8-12小时内烟酰胺的延长释放。

[0010] 在一些实施方案中, (b) 的延迟延长释放小片在结肠中释放其总烟酰胺含量的至少50%w/w。在一些实施方案中, (b) 的延迟延长释放小片在结肠中释放其总烟酰胺含量的至少70%w/w。

[0011] 在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含20-50%w/w的 (a)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含30-60%w/w的 (a)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含50-80%的 (a)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含至少50%w/w的 (a)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含至少60%w/w的 (a)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含至少70%w/w的 (a)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含至少80%w/w的 (a)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含至少90%w/w的 (a)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含大于50%w/w的 (b)。在一些实施方案中, 基于 (a) 和 (b) 的总重量, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品包含小于50%w/w的 (b)。

[0012] 在一些实施方案中, 当根据USP装置2在37°C和100rpm下在750mL 0.1N HCL中进行体外溶出测试2小时, 然后在1000mL pH 7磷酸盐缓冲液中进行12小时, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品表现出烟酰胺在2小时释放≤10%, 在6小时60-90%, 在14小时≥90%。

[0013] 在一些实施方案中, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中 (a) 和 (b) 的相对量使得在包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的至少50%w/w存在于延迟延长释放小片 (b) 中。在一些实施方案中, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中 (a) 和 (b) 的相对量使得在包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的至少60%w/w存在于延迟延长释放小片 (b) 中。在一些实施方案中, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中 (a) 和 (b) 的相对量使得在包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的至少65%w/w存在于延迟延长释放小片 (b) 中。在一些实施方案中, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中 (a) 和 (b) 的相对量使得在包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的至少70%w/w存在于延迟延长释放小片 (b) 中。在一些实施方案中, 包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中 (a) 和 (b) 的相对量使得在包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的至少70%w/w存在于延迟延长释放小片 (b) 中。

胺的至少75%w/w存在于延迟延长释放小片(b)中。在一些实施方案中,包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中(a)和(b)的相对量使得在包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的至少80%w/w存在于延迟延长释放小片(b)中。在一些实施方案中,包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中(a)和(b)的相对量使得在包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的至少85%w/w存在于延迟延长释放小片(b)中。在一些实施方案中,包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中(a)和(b)的相对量使得在包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的至少90%w/w存在于延迟延长释放小片(b)中。

[0014] 在一些实施方案中,包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为0.25g至6g。在一些实施方案中,包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为2至3g。

[0015] 在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺和药学上可接受的粘合剂。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含至少60%w/w的烟酰胺。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含至少70%w/w的烟酰胺。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含至少80%w/w的烟酰胺。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含至少90%w/w的烟酰胺。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺和羟丙基纤维素。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺、药学上可接受的粘合剂、药学上可接受的填充剂和药学上可接受的润滑剂。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺、羟丙基纤维素、微晶纤维素和硬脂酸镁。在一些实施方案中,(a)的pH依赖性肠溶包衣包含一种或多种选自聚[甲基丙烯酸-共聚-丙烯酸乙酯(1:1)]、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素的聚合物。在一些实施方案中,(b)的pH依赖性肠溶包衣包含一种或多种选自聚(丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸)[7:3:1]、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:2)、和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的聚合物。在一些实施方案中,(b)的pH非依赖性延长释放包衣包含pH非依赖性延长释放聚合物和成孔剂。在一些实施方案中,(b)的pH非依赖性延长释放包衣包含乙基纤维素和成孔剂。在一些实施方案中,(b)的pH非依赖性延长释放包衣包含乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0016] 在一些实施方案中,(a)的小片和/或(b)的小片还包含在pH依赖性肠溶衣外部的密封包衣。

[0017] 在一些实施方案中,(a)的小片和(b)的小片具有1-4mm的最长直径。

[0018] 在一些实施方案中,(a)的小片和(b)的小片在小袋、胶囊或小瓶中提供。

[0019] 另一方面,本文提供了向有需要的受试者施用烟酰胺或用于治疗炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和轻度至中度克罗恩病)的方法,包括口服给予受试者如本文所述的包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品。

[0020] 另一方面,本文提供烟酰胺在制备药物中的用途,所述药物用于向有需要的受试者口服给予烟酰胺,或用于治疗炎性肠病,例如溃疡性结肠炎和轻度至中度克罗恩病,其中所述药物包括如本文所述的包含烟酰胺小片的单位剂量药物产品。

[0021] 另一方面,本文提供如本文所述的包含烟酰胺的单位剂量药物产品,其用于向有需要的受试者口服施用烟酰胺,或用于治疗炎性肠病,例如溃疡性结肠炎和轻度至中度克罗恩病。

[0022] 另一方面,本文提供了用于向受试者口服给予烟酰胺和美沙拉嗪的单位剂量药物产品,其包含(a)多个延迟立即释放小片,其包含含有烟酰胺的压缩基质,其设置有pH依赖性肠溶包衣,其中延迟立即释放小片选择性地在远端回肠释放烟酰胺;(b)多个延迟延长释放小片,其包含含有烟酰胺的压缩基质,设置有内部pH非依赖性延长释放包衣和外部pH依赖性肠溶包衣,其中延迟延长释放小片选择性地在结肠释放烟酰胺;(c)多个延迟立即释放小片,其包含含有美沙拉嗪的压缩基质,设置有pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟立即释放小片选择性地在远端回肠释放美沙拉嗪;(d)多个延迟延长释放小片,其包含含有美沙拉嗪的压缩基质,设置有内部pH非依赖性延长释放包衣和外部pH依赖性肠溶包衣,其中所述延迟延长释放小片选择性地在结肠释放美沙拉嗪,其中:单位剂量药物产品中(a)和(b)的相对量使得在单位剂量药物中提供的烟酰胺的10至90%w/w存在于(b)的延迟延长释放小片中,单位剂量药物产品中(c)和(d)的相对量使得在单位剂量药物中提供的美沙拉嗪的10至90%w/w存在于(d)的延迟延长释放小片中,其中(a)和(b)的相对量可以与(c)和(d)的相对量独立地选择,(c)和(d)的相对量可以与(a)和(b)的相对数量独立地选择,单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为约0.25至约4g,单位剂量药物产品中美沙拉嗪的总量为约0.4至约6g。

[0023] 在一些实施方案中,延迟立即释放小片在5.5或更高的pH下释放烟酰胺或美沙拉嗪。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH 7缓冲液,包含烟酰胺的延迟立即释放小片(a)显示在pH 1.2和pH 4.5下的释放小于其总烟酰胺含量的10%,并且在pH 7下在60分钟内显示出释放基本上所有的总烟酰胺含量。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH 7缓冲液,包含烟酰胺的延迟立即释放小片(a)显示在pH 1.2和pH 4.5下的释放小于其总烟酰胺含量的10%,并且在pH 7下在30分钟内表现出释放基本上所有的总烟酰胺含量。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,然后是pH7缓冲液,包含美沙拉嗪的延迟立即释放小片(c)在pH1.2和pH4.5下基本上不显示美沙拉嗪的释放,并且在pH7下在120分钟内基本上释放所有美沙拉嗪。在一些实施方案中,当在根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶出介质中进行体外溶出度测试时——pH为1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,然后pH 7缓冲液2小时,包含美沙拉嗪的延迟立即释放小片(c)在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示美沙拉嗪的释放,并且在pH 7下在90分钟内基本上释放所有美沙拉嗪。

[0024] 在一些实施方案中,(a)的延迟立即释放小片在远端回肠中释放其总烟酰胺含量的至少50%w/w和/或其中(c)的延迟立即释放小片在远端回肠释放其美沙拉嗪总含量的至少为50%w/w。在一些实施方案中,(a)的延迟立即释放小片在远端回肠中释放其总烟酰胺含量的至少70%w/w和/或其中(c)的延迟立即释放小片在远端回肠释放其总美沙拉嗪含量的至少70%w/w。

[0025] 在一些实施方案中,延迟延长释放小片在pH为7或更高时释放烟酰胺或美沙拉嗪。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH 7.0缓冲液对

于12小时,包含烟酰胺的延迟延长释放小片(b)在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示烟酰胺的释放,并且在pH 7.0下在至少4小时内表现出烟酰胺的延长释放。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出度测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,然后pH 7.0缓冲液12小时,包含烟酰胺的延迟延长释放小片(b)在pH 1.2和pH 4.5下基本上不释放烟酰胺,并且在pH 7.0下在至少8-12小时内表现出烟酰胺的延长释放。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH 7.0缓冲液12小时,包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片(d)在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示美沙拉嗪的释放,并且在pH 7.0下在至少4小时内表现出美沙拉嗪的延长释放。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH 7.0缓冲液12小时,延迟延长释放小片在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示美沙拉嗪的释放,并且在pH 7.0下在至少6小时内表现出美沙拉嗪的延长释放。在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37℃和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH 7.0缓冲液12小时,包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片(d)在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示美沙拉嗪的释放,并且在pH 7.0下在12小时内表现出美沙拉嗪的延长释放。

[0026] 在一些实施方案中,(b)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总烟酰胺含量的至少50%w/w和/或其中(d)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总美沙拉嗪含量的至少50%w/w。在一些实施方案中,(b)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总烟酰胺含量的至少70%w/w和/或其中(d)的延迟延长释放小片在结肠中释放其总美沙拉嗪含量的至少70%w/w。

[0027] 在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含20-50%w/w的(a)。在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含30-60%w/w的(a)。在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含50-80%w/w的(a)。在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含至少50%w/w的(a)。在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含至少60%w/w的(a)。在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含至少70%w/w的(a)。在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含至少80%w/w的(a)。在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含至少90%w/w的(a)。

[0028] 在一些实施方案中,基于(a)和(b)的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的

单位剂量药物产品包含大于50% w/w的 (b)。在一些实施方案中,基于 (a) 和 (b) 的总重量,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品包含小于50% w/w的 (b)。

[0029] 在一些实施方案中,基于 (c) 和 (d) 的总重量,在 (d) 中存在至少60% w/w的在包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪。在一些实施方案中,基于 (c) 和 (d) 的总重量,在 (d) 中存在至少65% w/w的在包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪。在一些实施方案中,基于 (c) 和 (d) 的总重量,在 (d) 中存在至少70% w/w的在包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪。在一些实施方案中,基于 (c) 和 (d) 的总重量,在 (d) 中存在至少75% w/w的在包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪。在一些实施方案中,基于 (c) 和 (d) 的总重量,在 (d) 中存在至少80% w/w的在包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪。在一些实施方案中,基于 (c) 和 (d) 的总重量,在 (d) 中存在至少85% w/w的在包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪。在一些实施方案中,基于 (c) 和 (d) 的总重量,在 (d) 中存在至少90% w/w的在包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪。

[0030] 在一些实施方案中,当根据USP装置2在37°C和100rpm下在750mL 0.1N HCL中进行体外溶出测试2小时,然后用1000mL pH 7磷酸盐缓冲液进行12小时时,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品表现出烟酰胺在2小时释放≤10%,在6小时为60-90%,在14小时为≥90%。在一些实施方案中,当根据USP装置2在37°C和100rpm下在750mL 0.1N HCL中进行体外溶出测试2小时,然后进行1000mL pH 7磷酸盐缓冲液12小时时,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品表现出美沙拉嗪在2小时释放≤10%,在6小时为45-75%,在14小时为≥90%。

[0031] 在一些实施方案中,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为0.25至4g,并且包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中美沙拉嗪的总量为0.4至6克。在一些实施方案中,包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中烟酰胺的总量为2至3g,并且包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品中美沙拉嗪的总量为2g或4g。

[0032] 在一些实施方案中,(c)的压缩基质和(d)的压缩基质包含微粉化的美沙拉嗪。在一些实施方案中,微粉化美沙拉嗪具有的粒度分布使得第90百分位数D(v,0.9)不超过30μm。在一些实施方案中,微粉化美沙拉嗪具有的粒度分布使得典型值D(v,0.9)为16-17μm。

[0033] 在一些实施方案中,美沙拉嗪具有的粒度分布使得第90百分位数不超过100μm。在一些实施方案中,美沙拉嗪具有的粒度分布使得典型值D(v,0.9)为40-50μm。

[0034] 在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺和药学上可接受的粘合剂。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺和羟丙基纤维素。在一些实施方案中,(c)的压缩基质和(d)的压缩基质包含美沙拉嗪和药学上可接受的粘合剂。在一些实施方案中,(c)的压缩基质和(d)的压缩基质包含美沙拉嗪和聚维酮。

[0035] 在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺、药学上可接受的粘合剂、药学上可接受的填充剂、药学上可接受的润滑剂和药学上可接受的增塑剂。在一些实施方案中,(a)的压缩基质和(b)的压缩基质包含烟酰胺、羟丙基纤维素、微晶纤维素和硬脂酸镁。

[0036] 在一些实施方案中, (c) 的压缩基质和 (d) 的压缩基质包含美沙拉嗪、药学上可接受的粘合剂、药学上可接受的填充剂和药学上可接受的润滑剂。在一些实施方案中, (c) 的压缩基质和 (d) 的压缩基质包含美沙拉嗪、聚维酮、微晶纤维素和硬脂酸镁。在一些实施方案中, (a) 和 (c) 的 pH 依赖性肠溶包衣包含一种或多种选自聚[甲基丙烯酸-共聚-丙烯酸乙酯 (1:1)]、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素的聚合物。

[0037] 在一些实施方案中, (b) 和 (d) 的 pH 依赖性肠溶包衣包含一种或多种选自聚[丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸]7:3:1]、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物 (1:1)、和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的聚合物。在一些实施方案中, (b) 和 (d) 的 pH 非依赖性延长释放包衣包含 pH 非依赖性延长释放聚合物和成孔剂。在一些实施方案中, (b) 和 (d) 的 pH 非依赖性延长释放包衣包含乙基纤维素和成孔剂。在一些实施方案中, (b) 和 (d) 的 pH 非依赖性延长释放包衣包含乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。

[0038] 在一些实施方案中, (a) 的小片、(b) 的小片、(c) 的小片和/或 (d) 的小片还包括在 pH 依赖性肠溶衣外部的密封包衣。

[0039] 在一些实施方案中, (a) 的小片、(b) 的小片、(c) 的小片和/或 (d) 的小片具有 1-3mm 的最长直径。

[0040] 在一些实施方案中, (a) 的小片、(b) 的小片、(c) 的小片和/或 (d) 的小片在小袋、胶囊或小瓶中提供。

[0041] 另一方面, 本文提供了向有需要的受试者施用烟酰胺和/或美沙拉嗪, 或用于治疗炎性肠病例如溃疡性结肠炎和轻度至中度克罗恩病的方法, 包括口服给予本发明所述的包含烟酰胺小片和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品。

[0042] 另一方面, 本文提供烟酰胺和美沙拉嗪在制备药物中的用途, 所述药物用于向有需要的受试者口服给予烟酰胺和美沙拉嗪, 或用于治疗炎性肠病, 例如溃疡性结肠炎和轻度至中度克罗恩病, 其中所述药物包括如本文所述的包含烟酰胺和美沙拉嗪小片的单位剂量药物产品。

[0043] 另一方面, 本文提供了单位剂量药物产品, 其包含如本文所述的烟酰胺和美沙拉嗪, 用于向需要其的受试者口服施用烟酰胺和美沙拉嗪, 或用于治疗炎性肠病, 例如溃疡性结肠炎和轻度至中度克罗恩病。

附图说明

[0044] 图1是说明如本文所述的烟酰胺的单位剂量药物产品的制备方法的流程图。

[0045] 图2是说明如本文所述的美沙拉嗪的单位剂量药物产品的制备方法的一般流程图。

[0046] 图3是说明如本文所述的美沙拉嗪的单位剂量药物产品的制备方法的流程图。

[0047] 图4是如本文所述的包含烟酰胺的延迟立即释放小片的溶出曲线的图示。

[0048] 图5是如本文所述的包含烟酰胺的延迟立即释放小片的溶出曲线的图示。

[0049] 图6是如本文所述的包含烟酰胺的延迟延长释放小片的溶出曲线的图示。

[0050] 图7是如本文所述的包含烟酰胺的延迟延长释放小片的溶出曲线的图示。

[0051] 图8是如本文所述的包含烟酰胺的延迟延长释放小片的溶出曲线的图示。

[0052] 图9是包含延迟立即释放和延迟延长释放 (30:70) 小片的组合产品的溶出曲线的

图示,所述小片如本文所述包含烟酰胺。

[0053] 图10是包含延迟立即释放和延迟延长释放(50:50)小片的组合产品的溶出曲线的图示,所述小片如本文所述包含烟酰胺。

[0054] 图11是如本文所述的包含美沙拉嗪的延迟立即释放小片的溶出曲线的图示。

[0055] 图12是如本文所述的包含美沙拉嗪的延迟立即释放小片的溶出曲线的图示。

[0056] 图13是如本文所述的包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片的溶出曲线的图示。

[0057] 图14是如本文所述的包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片的溶出曲线的图示。

[0058] 图15是如本文所述的包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片的溶出曲线的图示。

[0059] 图16是如本文所述的包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片的溶出曲线的图示。

[0060] 图17是如本文所述的包含美沙拉嗪的延迟延长释放小片的溶出曲线的图示。

[0061] 图18是包含延迟立即释放和延迟延长释放(30:70)小片的组合产品的溶出曲线的图示,所述小片如本文所述包含美沙拉嗪。

[0062] 图19是包含延迟立即释放和延迟延长释放(50:50)小片的组合产品的溶出曲线的图示,所述小片如本文所述包含美沙拉嗪。

[0063] 图20是包含延迟延长释放和延迟立即释放小片的组合产品的溶出曲线的图示,所述小片如本文所述包含美沙拉嗪。

[0064] 图21是包含延迟延长释放和延迟立即释放小片的组合产品的溶出曲线的图示,所述小片如本文所述包含美沙拉嗪。

具体实施方式

[0065] 本文描述了用于口服给予烟酰胺或烟酰胺和美沙拉嗪的组合的药物组合物,制备此类药物组合物的方法,以及使用它们的治疗方法。根据一些实施方案,组合物在足以实现治疗效果的一段时间内将烟酰胺和/或美沙拉嗪递送至下胃肠道,例如远端回肠和/或结肠。

[0066] 根据一些实施方案,提供了组合物,其包含(a)包含烟酰胺的多个延迟立即释放小片,其选择性地在远端回肠中释放烟酰胺;和(b)包含烟酰胺的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠中释放烟酰胺。在一些实施方案中,组合物以单位剂量药物产品的形式提供,其包含(a)包含烟酰胺的多个延迟立即释放小片,其选择性地在远端回肠中释放烟酰胺;和(b)包含烟酰胺的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠中释放烟酰胺。

[0067] 根据一些实施方案,提供了组合物,其包含(a)包含烟酰胺的多个延迟立即释放小片,其在远端回肠中选择性释放烟酰胺,(b)包含烟酰胺的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠释放烟酰胺,(c)包含美沙拉嗪的多个延迟立即释放小片,其在远端回肠选择性释放美沙拉嗪,和(d)包含美沙拉嗪的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠中释放美沙拉嗪。在一些实施方案中,组合物以单位剂量药物产品的形式提供,其包含(a)包含烟酰胺的多个延迟立即释放小片,其在远端回肠中选择性释放烟酰胺,(b)包含烟酰胺的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠释放烟酰胺,(c)包含美沙拉嗪的多个延迟立即释放小片,其在远端回肠选择性释放美沙拉嗪,和(d)包含美沙拉嗪的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠中释放美沙拉嗪。

[0068] 定义

[0069] 除非另外定义,否则本文使用的文化和科学术语具有本公开所涉及的药物制剂领域的普通技术人员通常理解的含义。这里参考本领域普通技术人员已知的各种方法。可以使用本领域普通技术人员已知的合适材料和/或方法来实施本公开。然而,描述了具体的材料和方法。除非另有说明,否则在以下描述和实施例中参考的材料、试剂等可从商业来源获得。

[0070] 如本文所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”表示单数和复数,除非明确指出仅指定单数。

[0071] 如本文所用,术语“约”是指数字或范围不限于所述的确切数字或范围,而是包括所陈述的数字或范围周围的值,如本领域普通技术人员将理解的,这取决于使用数字或范围的上下文。除非从本领域的上下文或惯例中另外显而易见,否则“约”表示至多具体术语的正负10%。

[0072] 如本文所用,“受试者”表示任何哺乳动物,包括人。例如,受试者可能患有或有发展可以用烟酰胺或者烟酰胺与美沙拉嗪的组合诊断、治疗或预防的病症的风险,或者可能将烟酰胺或者烟酰胺与美沙拉嗪的组合用于其他目的。

[0073] 本文所用的术语“给药”、“给予”或“施用”是指(1)提供、给予、给药和/或开处方,例如由健康专业人员或其授权代理人或在他的指导下,以及(2)投入、服用或消费,例如由健康专业人员或受试者。

[0074] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括减轻、减缓或改善疾病或病症或其一种或多种症状,无论疾病或病症是否被认为是“治愈”或“痊愈”以及是否所有症状都得到解决。该术语还包括减少或预防疾病或病症或其一种或多种症状的进展,阻碍或预防疾病或病症或其一种或多种症状的潜在机制,以及实现任何治疗和/或预防益处。

[0075] 如本文所用,短语“治疗有效量”是指提供特定药理学作用的剂量,药物在需要这种治疗的受试者中施用。需要强调的是,治疗有效量在治疗本文所述的病症方面并不总是有效的,即使这种剂量被本领域技术人员认为是治疗有效量。仅为方便起见,下面参考成人受试者提供示例性剂量和治疗有效量。本领域技术人员可以根据治疗特定受试者和/或病症/疾病所需的标准实践来调整这样的量。

[0076] 如本文所用,在消化道的特定区域(例如,回肠远端或结肠)中“选择性地释放”活性剂(例如烟酰胺或美沙拉嗪)的组合物是指组合物在口服给药后在该区域中释放其大部分的活性剂,例如在组合物到达消化道的特定区域前不释放超过活性剂总量的25%w/w、不释放超过活性剂总量的30%w/w、不释放超过活性剂总量的约40%w/w、或不释放超过活性剂总量的约50%w/w,和/或例如在消化道的该区域中释放超过组合物中活性剂总量的约50%w/w、超过约60%w/w、或超过约75%w/w。在消化道的特定区域中“选择性地释放”活性剂的组合物可以表现出在消化道中较高(较早)、在消化道较低(较晚)释放活性剂或二者。

[0077] 如本文所用,术语“烟酰胺”包括烟酰胺及其药学上可接受的盐。相反,术语“3-吡啶甲酰胺”、“尼克酰胺”和“烟酸酰胺”用于特别指代烟酰胺,区别于其药学上可接受的盐。

[0078] 如本文所用,术语“美沙拉嗪”包括美沙拉嗪(也称为“马沙拉嗪”)及其药学上可接受的盐和酯。相反,术语“5-氨基水杨酸”和“5-ASA”用于特别指代美沙拉嗪,区别于其药学上可接受的盐和酯。

[0079] 如本文所用,术语“小片”是指通过用一种或多种药学上可接受的赋形剂(包括但不限于填充剂、粘合剂、润滑剂和/或其他类似物)压制活性成分(例如烟酰胺或美沙拉嗪)而制备的固体形式,通常使用制造具有均匀形状和尺寸的光滑片剂的压片机(例如旋转压片机)。小片的直径通常为约1mm至约3mm,并且任选地可以设置有一个或多个药学上可接受的包衣。

[0080] 治疗剂

[0081] 烟酰胺

[0082] 如上所述,本文所述的组合物包括烟酰胺(或其药学上可接受的盐)。烟酰胺也称为3-吡啶甲酰胺、尼克酰胺和烟酸酰胺,分子式为C₆H₆N₂O,分子量为122.13。它登记为CAS登记号98-92-0和Einecs 202-713-4。

[0083] 美沙拉嗪

[0084] 如上所述,本文所述的组合物包括美沙拉嗪(或其药学上可接受的盐或酯)。美沙拉嗪也称为5-氨基水杨酸、2-羟基-5-氨基苯甲酸、3-羧基-4-羟基苯胺、马沙拉嗪和5-氨基-2-羟基苯甲酸,分子式为C₇H₇NO₃,分子量为153.14。CAS登记号注册为89-57-6和Einecs 201-919-1。

[0085] 示例性的药学上可接受的盐包括酸加成盐,例如盐酸盐。可以使用任何药学上可接受的盐,例如钠盐和钙盐。其他非限制性示例性盐包括与羧酸基团形成的盐、碱金属盐和碱土金属盐。药学上可接受的酯的非限制性实例包括直链或支链C₁-C₁₈烷基酯,包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、月桂基、肉豆蔻基、十六烷基、和硬脂酰等;直链或支链C₂-C₁₈链烯基酯,包括乙烯基、烯丙基、十一碳烯基、油烯基、亚麻基等;C₃-C₈环烷基酯,包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基等;芳基酯,包括苯基、甲苯酰基、二甲苯基、萘基等;脂环族酯,包括薄荷基等;或芳烷基酯,包括苄基、苯乙基等。

[0086] 本文所述的组合物和单位剂量药物产品可包括治疗有效量的烟酰胺,或治疗有效量的烟酰胺和美沙拉嗪中的一种或两种,或治疗有效量的烟酰胺和美沙拉嗪的组合。治疗有效量可取决于所治疗的受试者、所治疗的病症、所需的效果以及所述组合物和产品的治疗效果的预期持续时间。

[0087] 用于影响胃肠道微生物群和/或用于治疗胃肠道炎症(包括炎性肠病)的治疗有效量的口服施用的烟酰胺可以针对给定受试者、受试者类别或所治疗的病症而变化。在一些实施方案中,用于影响胃肠道微生物群和/或用于治疗胃肠炎症的治疗有效量的口服施用的烟酰胺对于成年人受试者为约2至3g/天,任选地以分开的2至4剂量施用(例如,1g每天两次,0.5克每天四次,等等)。因此,如本文所述的单位剂量药物产品可包括每单位剂量约0.25g至约6g烟酰胺,包括约0.25g、约0.5g、约0.75g、约1g、约1.25g、约1.5g、约1.75g、约2g、约2.5g、约3g、约3.5g、约4g、约4.5g、约5g、约5.5g、或约6g,例如0.25g、0.5g、0.75g、1g、1.25g、1.5g、1.75g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g或6g,以及这些值之间的量。在一些实施方案中,烟酰胺的量有效调节胃肠微生物群,从而在其中微生物群发挥致病作用的炎性肠病症例如溃疡性结肠炎和克罗恩病中发挥治疗作用。

[0088] 用于治疗胃肠道炎症(包括炎性肠病)的口服施用的治疗有效量的美沙拉嗪对于成年人受试者通常为约2至约6g/天,任选地以分开的2至4剂量施用(例如,每天一次约4g,

每天两次约2克,一天四次约1克,等等)。例如,对于具有超过直肠炎的任何疾病程度的活动性溃疡性结肠炎的患者,治疗剂量的美沙拉嗪通常为每天约2至约5g,包括约2.4至约4.8g/天,伴随有或不伴随直肠治疗。因此,如本文所述的单位剂量药物产品可包括每单位剂量约0.4g至约6g美沙拉嗪,包括约0.4g、约0.5g、约1g、约1.2g、约2g、约2.4g、约3g、约3.6g、约4g、约4.8g、约5g、或约6g,例如0.5g、1g、2g、3g、4g、5g或6g,以及在任何这些值之间的量。

[0089] 组合物

[0090] 如上所述,根据一些实施方案,提供了组合物,其包含(a)包含烟酰胺的多个延迟立即释放小片,其在远端回肠中选择性释放烟酰胺,和(b)包含烟酰胺的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠释放烟酰胺。还提供了组合物,其包含(a)包含烟酰胺的多个延迟立即释放小片,其在远端回肠中选择性释放烟酰胺,(b)包含烟酰胺的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠释放烟酰胺,(c)包含美沙拉嗪的多个延迟立即释放小片,其在远端回肠选择性释放美沙拉嗪,和(d)包含美沙拉嗪的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠中释放美沙拉嗪。本文所述的小片是压制片剂,其具有一个或多个包衣以实现所需的药物递送曲线。

[0091] 小片:小片基质

[0092] 本文所述组合物的压缩小片可具有任何形状,例如球形、基本上球形、圆形、基本上圆形、椭圆形、矩圆形、多边形等。压缩的小片可具有如下任何尺寸的最长直径,约1mm至约4mm,包括约2mm,例如具有1mm、2mm、3mm或4mm的最长直径。在一些实施方案中,压缩的小片具有约1mm、约2mm、约3mm或约4mm的最长直径,包括在任何一个维度上的1mm、2mm、3mm或4mm的最长直径。

[0093] 在一些实施方案中,小片由压缩基质构成(通常不包括任何包衣),其包含烟酰胺或美沙拉嗪和一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如填充剂、粘合剂、润滑剂等,如下文更详细地讨论。

[0094] 在一些实施方案中,基质包含微粉化美沙拉嗪。在一些实施方案中,微粉化美沙拉嗪具有的粒度分布使得第90百分位数不超过30 μm (例如,D(v,0.9)为30 μm)。在一些实施方案中,微粉化美沙拉嗪具有的粒度分布使得D(v,0.9)的典型值为约16-17 μm 。

[0095] 在其他实施方案中,基质包含具有不大于100 μm 的D(v,0.9)的美沙拉嗪,例如具有约40-50 μm 的典型值D(v,0.9)的美沙拉嗪。

[0096] 小片的未包衣的烟酰胺基质可包含至少50%w/w的烟酰胺或更多,例如至少60%w/w、至少70%w/w、至少75%w/w、至少80%w/w、至少85%w/w、或至少90%w/w烟酰胺,例如约75-95%w/w、约80-95%w/w、或约85-95%w/w。在一些实施方案中,未包衣的烟酰胺小片包含约80-90%w/w的烟酰胺,包括约80%w/w、85%w/w、86%w/w、87%w/w、88%w/w、89%w/w或90%w/w烟酰胺。在一些实施方案中,小片的未包衣的烟酰胺基质可包含至少85%w/w的烟酰胺或更多,例如至少85%w/w、至少86%w/w、至少87%w/w、至少88%w/w、至少89%w/w、至少90%w/w、至少91%w/w、至少92%w/w、至少93%w/w、至少94%w/w、至少95%w/w、至少96%w/w、至少97%w/w、至少98%w/w、或至少99%w/w烟酰胺,例如约85-98%w/w、约86-98%w/w、约87-98%w/w、约88-98%w/w、约89-98%w/w、或约90-98%w/w。在一些实施方案中,未包衣的烟酰胺小片包含约88-98%w/w的烟酰胺,包括约88%w/w、89%w/w或90%w/w的烟酰胺。

[0097] 小片的未包衣的美沙拉嗪基质可包含至少85%w/w美沙拉嗪或更多,例如至少85%w/w、至少86%w/w、至少87%w/w、至少88%w/w、至少89%w/w、至少90%w/w、至少91%w/w、至少92%w/w、至少93%w/w、至少94%w/w、至少95%w/w、至少96%w/w、至少97%w/w、至少98%w/w、或至少99%w/w美沙拉嗪,例如约85-98%w/w、约86-98%w/w、约87-98%w/w、约88-98%w/w、约89-98%w/w、或约90-98%w/w。在一些实施方案中,未包衣的美沙拉嗪小片包含约88-98%w/w美沙拉嗪,包括约88%w/w、89%w/w或90%w/w美沙拉嗪。

[0098] 小片的基质可包含足以实现赋形剂的预期效果的一种或多种药学上可接受的赋形剂的量。给定药学上可接受的赋形剂的适当量可由本领域普通技术人员确定。

[0099] 如上所述,小片的基质可包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,例如填充剂、粘合剂、润滑剂等。

[0100] 填充剂的非限制性实例包括以下的一种或多种:蔗糖、葡萄糖、乳糖、甘露醇、木糖醇、右旋糖、微晶纤维素、共加工微晶纤维素(例如 Avicel®CL-611、Avicel®RC-581、Avicel®RC-591、Avicel®CE、Avicel®DG、Avicel®HFE、Avicel®PH-102、Avicel®HFE-102、Avicel®PH-200和Avicel®PH-302)、糖类(如蔗糖、葡萄糖、直链淀粉、麦芽糖糊精、右旋糖等)、麦芽糖、山梨糖醇、磷酸钙、硫酸钙、硅酸铝镁等。在一些实施方案中,药学上可接受的填充剂包含微晶纤维素。

[0101] 合适粘合剂的非限制性实例包括一种或多种纤维素,例如改性纤维素(例如低取代羟丙基纤维素、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC、羟丙甲纤维素)、羟乙基纤维素、羟乙基甲基纤维素和乙基纤维素)、纤维素胶、黄原胶、角叉菜胶、壳聚糖、果胶酸、海藻酸钠、淀粉如玉米或马铃薯淀粉、部分预糊化淀粉(如Starch1500®)、聚乙酸乙烯酯(Kollicoat®SR)、聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物(Kollicoat®IR)、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(共聚维酮)、丙烯酸聚合物(Carbopol®)、泊洛沙姆、聚卡波非、聚环氧乙烷、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮(聚乙烯吡咯烷酮,PVP)等。在一些实施方案中,药学上可接受的粘合剂包含羟丙基纤维素或聚维酮。在一些实施方案中,烟酰胺与作为药学上可接受的粘合剂的羟丙基纤维素一起配制。在一些实施方案中,美沙拉嗪与作为药学上可接受的粘合剂的聚维酮一起配制。

[0102] 润滑剂的非限制性实例包括硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、滑石粉和胶体二氧化硅中的一种或多种。在一些实施方案中,药学上可接受的润滑剂包含硬脂酸镁。

[0103] 崩解剂的非限制性实例包括以下的一种或多种:淀粉,例如玉米或马铃薯淀粉,改性淀粉(例如羟基乙酸淀粉钠)和部分预糊化淀粉(例如淀粉1500);交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮),交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素钠),离子交换树脂(如Polacrilin钾、Polacrilex、Neusilins)和低取代羟丙基纤维素。

[0104] 在一些实施方案中,延迟立即释放小片的基质与延迟延长释放小片的基质相同,例如,未包衣的小片具有相同的基质。在其他实施方案中,延迟立即释放小片的基质不同于延迟延长释放小片的基质,例如,未包衣的小片是不同的。

[0105] 在一些实施方案中,延迟立即释放小片的基质包含活性剂(烟酰胺或美沙拉嗪)和

药学上可接受的粘合剂、药学上可接受的填充剂和药学上可接受的润滑剂的一种或多种。在一些实施方案中，延迟立即释放小片的基质包含活性剂(烟酰胺或美沙拉嗪)和粘合剂(羟丙基纤维素或聚维酮)。在一些实施方案中，延迟立即释放小片的基质包含活性剂(烟酰胺或美沙拉嗪)、羟丙基纤维素或聚维酮、微晶纤维素和硬脂酸镁。在一些实施方案中，延迟立即释放小片的基质包含作为活性剂的烟酰胺和作为粘合剂的羟丙基纤维素。在一些实施方案中，延迟立即释放小片的基质包含作为活性剂的烟酰胺、作为粘合剂的羟丙基纤维素，以及微晶纤维素和硬脂酸镁。在一些实施方案中，延迟立即释放小片的基质包含美沙拉嗪作为活性剂和聚维酮作为粘合剂。在一些实施方案中，延迟立即释放小片的基质包含美沙拉嗪作为活性剂、美沙拉嗪作为粘合剂，以及微晶纤维素和硬脂酸镁。

[0106] 在一些实施方案中，延迟延长释放小片的基质包含活性剂(烟酰胺或美沙拉嗪)和药学上可接受的粘合剂、药学上可接受的填充剂和药学上可接受的润滑剂的一种或多种。在一些实施方案中，延迟延长释放小片的基质包含活性剂(烟酰胺或美沙拉嗪)和粘合剂(羟丙基纤维素或聚维酮)。在一些实施方案中，延迟延长释放小片的基质包含活性剂(烟酰胺或美沙拉嗪)、粘合剂(羟丙基纤维素或聚维酮)、微晶纤维素和硬脂酸镁。在一些实施方案中，延迟延长释放小片的基质包含作为活性剂的烟酰胺和作为粘合剂的羟丙基纤维素。在一些实施方案中，延迟延长释放小片的基质包含作为活性剂的烟酰胺、作为粘合剂的羟丙基纤维素，以及微晶纤维素和硬脂酸镁。在一些实施方案中，延迟延长释放小片的基质包含美沙拉嗪作为活性剂和聚维酮作为粘合剂。在一些实施方案中，延迟延长释放小片的基质包含美沙拉嗪作为活性剂、美沙拉嗪作为粘合剂，以及微晶纤维素和硬脂酸镁。

[0107] 小片：小片包衣

[0108] 如上所述，根据一些实施方案，本文所述的组合物可包括包含烟酰胺或美沙拉嗪的多个延迟立即释放小片，其在远端回肠选择性释放烟酰胺或美沙拉嗪。在一些实施方案中，通过给如本文所述的小片提供延迟释放包衣实现延迟立即释放，所述延迟释放包衣基本上延迟烟酰胺或美沙拉嗪从小片中的释放，直到小片到达远端回肠，以实现在远端回肠的选择性释放。在一些实施方案中，延迟释放包衣是pH依赖性肠溶包衣，其在大于或等于约5.5的pH下实现烟酰胺或美沙拉嗪的释放。

[0109] 如上所述，根据一些实施方案，本文所述的组合物可包括包含烟酰胺或美沙拉嗪的多个延迟延长释放小片，其在结肠中选择性地释放烟酰胺或美沙拉嗪。在一些实施方案中，延迟延长释放通过给如本文所述的小片提供内部延长释放包衣和外延迟释放包衣来实现，其基本上延迟烟酰胺或美沙拉嗪从小片中的释放，直到小片到达结肠，以实现选择性释放。在一些实施方案中，内部延长释放包衣是pH非依赖性延长释放包衣，并且外部延迟释放包衣是pH依赖性肠溶包衣，其在大于或等于约7的pH下实现烟酰胺的释放。

[0110] pH依赖性肠溶包衣

[0111] 如上所述，在一些实施方案中，组合物包含设置有延迟释放包衣的小片。在一些实施方案中，延迟释放包衣是pH依赖性肠溶包衣。在一些实施方案中，延迟立即释放小片设置有pH依赖性肠溶包衣，其在约5.5或更高的pH下实现烟酰胺或美沙拉嗪释放。在一些实施方案中，延迟延长释放小片设置有pH依赖性肠溶包衣，其在约7或更高的pH下实现烟酰胺或美沙拉嗪释放。

[0112] 在特定pH值下实现释放的pH依赖性肠溶包衣是本领域已知的，并且通常包含在pH

依赖性的胃肠道水性环境中具有溶解度的聚合物(称为“肠溶聚合物”)。用于此目的的典型聚合物包括甲基丙烯酸共聚物、聚山梨醇酯聚合物、邻苯二甲酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯、偏苯三酸乙酸纤维素、羧甲基乙基纤维素和虫胶。商业上可获得的肠溶聚合物包括由Evonik Industries以Eudragit®商标出售的那些,包括Eudragit®L(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:1)和Eudragit®S(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2)。例如,据报道Eudragit®L30D-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物1:1分散体)和Eudragit®L-100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物1:1)在pH 5.5以上溶解,据报道Eudragit®L 100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:1)和Eudragit®L12.5(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:1溶液)在pH6.0以上溶解,并且据报道Eudragit®S100(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2)、Eudragit®S12.5(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2分散体)和Eudragit®FS 30D(聚(丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸)7:3:1分散体)在pH7.0以上溶解。另一种可商购的肠溶聚合物由ShinEtsu以AQOAT®销售(乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素)。

[0113] pH依赖性肠溶包衣可包括单一肠溶聚合物或肠溶聚合物的混合物。可以独立地选择延迟释放包衣中肠溶聚合物的相对量和将包衣施加到小片上的厚度,以实现在预期pH下例如在胃肠道的预期位置释放。例如,可以选择聚合物并以相对量组合并以一定厚度施加以实现在目标pH下的溶解,例如在约5.5的pH或约7或更高的pH下。

[0114] 在一些实施方案中,延迟立即释放小片的pH依赖性肠溶包衣包含以下的一种或多种:甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物(1:1)(例如,Eudragit®L 30D-55)、乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素和邻苯二甲酸羟丙甲纤维素。在一些实施方案中,延迟延长释放小片的pH依赖性肠溶包衣包含丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2、聚(丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸)[7:3:1](例如Eudragit®FS 30D)和乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素中的一种或多种。在一些实施方案中,延迟延长释放小片的pH依赖性肠溶包衣包含甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2(例如,Eudragit®S 100)和柠檬酸三乙酯。

[0115] pH非依赖性延长释放包衣

[0116] 如上所述,在一些实施方案中,组合物包含设置有延长释放包衣的小片。在一些实施方案中,延长释放包衣是pH非依赖性延长释放包衣。

[0117] pH非依赖性延长释放包衣是本领域已知的,并且可包含延长释放聚合物和成孔剂。

[0118] 适用于该目的的延长释放聚合物是本领域已知的,并且包括疏水性聚合物,其溶解度曲线在1-9的pH范围内基本上是平的。通常,延长释放聚合物包括成孔剂。适用于此目的的成孔剂是本领域已知的,并且包括在水性环境中溶解、在包衣中留下孔从而允许活性剂通过孔释放的试剂。

[0119] 用于该目的的典型的延长释放聚合物包括疏水聚合物,例如纤维素醚。合适的纤维素醚的非限制性实例包括乙基纤维素、乙酸纤维素等;聚乙烯基酯,如聚乙酸乙烯酯;聚

丙烯酸酯；甲基丙烯酸和丙烯酸酯聚合物(不依赖于pH的类型)；高分子量聚乙烯醇和蜡，如脂肪酸和甘油酯、甲基丙烯酸酯中性聚合物、聚乙烯醇-马来酸酐共聚物等；丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物；甲基丙烯酸氨基烷基酯；及其混合物。在一些实施方案中，pH非依赖性延长释放包衣包括乙基纤维素。

[0120] 用于此目的的典型成孔剂包括共聚维酮；水溶性聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)；水溶性纤维素衍生材料，如羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素；无机盐；糖；羟基化合物，包括聚乙烯醇和二醇，如聚乙二醇和丙二醇；pH依赖性成孔剂，如甲基丙烯酸共聚物，如Eudragit®L(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:1)、Eudragit®S(甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物1:2)、Eudragit®FS30D(聚丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸)7:3:1)、Eudragit®L30D-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物1:1分散体)和Eudragit®L100-55(甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物1:1)；藻酸和藻酸盐等；崩解剂；及其任何两种或多种的混合物。在一些实施方案中，pH非依赖性延长释放包衣包括羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)作为成孔剂。

[0121] 崩解剂的非限制性实例包括以下的一种或多种：淀粉，例如玉米或马铃薯淀粉、改性淀粉(例如羟基乙酸淀粉钠)和部分预糊化淀粉(例如淀粉1500)；交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)，交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素钠)，离子交换树脂(如Polacrilin钾、Polacrilex、Neusilins)和低取代羟丙基纤维素。在一些实施方案中，崩解剂可用作成孔剂。

[0122] 或者，pH非依赖性延长释放包衣可包含蜡质材料和亲水性聚合物。用于此目的的典型蜡质材料包括疏水性蜡质材料，诸如以下的一种或多种：巴西棕榈蜡、白蜡、小烛树蜡、蜂蜡、鲸脂蜡、褐煤蜡、微晶蜡、卵磷脂、氢化牛脂、石蜡、虫漆蜡、软石蜡、山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、山嵛酸甲酯、甘油酯如山嵛酸甘油酯和棕榈酸硬脂酸甘油酯、脂肪醇(特别是具有12-24个碳原子的那些，如鲸蜡醇、鲸蜡硬脂醇、月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、棕榈醇等)、脂肪酸(特别是具有12-24个碳原子的那些，如月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸、棕榈酸等)、蓖麻蜡(即氢化蓖麻油)、C₁₆₋₃₀脂肪酸甘油三酯、硬脂基聚氧乙烯-32甘油酯、山嵛酰基聚氧乙烯-8甘油酯、月桂酰聚氧乙烯甘油酯和硬脂基聚氧乙烯甘油酯。例如，蜡质材料可包括白蜡、山嵛酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯和脂肪醇如鲸蜡醇、鲸蜡硬脂醇、月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇和棕榈醇的一种或多种。

[0123] 用于此目的的典型亲水性聚合物包括以下的一种或多种：聚乙烯醇、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮、共聚维酮淀粉或其衍生物、藻酸钠、藻酸钙、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、分子量大于1000数均分子量的聚乙二醇(PEG)(例如PEG3350、PEG 4600、PEG 6000、PEG 8000、PEG 12000和PEG 20000)、聚环氧乙烷和肠溶聚合物。

[0124] 在一些实施方案中，延长释放包衣包含乙基纤维素和成孔剂，例如羟丙基甲基纤维素。

[0125] 可以独立地选择延长释放包衣中延长释放聚合物和成孔剂(或蜡质物质和亲水聚合物)的相对量和将包衣施加到小片上的厚度，以实现所需的延长释放曲线。例如，增加成孔剂的相对量通常会增加释放速率，并且增加小片上包衣的厚度通常会降低释放速率。示

例性延长释放包衣的包衣重量在实施例中说明，并且包括约2%至约25%的包衣重量。在一些实施方案中，将延长释放包衣以约9%至约25%的包衣重量施用于烟酰胺小片在一些实施方案中，将延长释放包衣以约3%至约10%的包衣重量施用于美沙拉嗪小片。

[0126] 如本文所述的任何包衣还可包括润滑剂和/或增塑剂。用于此目的的典型润滑剂包括硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠和十二烷基硫酸钠中的一种或多种。在一些实施方案中，包衣包括润滑剂。用于此目的的典型的增塑剂包括以下的一种或多种：甘油、聚乙二醇、聚乙二醇单甲基醚、丙二醇、山梨糖醇山梨聚糖溶液、柠檬酸乙酰基三丁酯、柠檬酸乙酰基三乙酯、蓖麻油、二乙酰化单甘油酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、三醋精、柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯和硬脂酰富马酸钠。在一些实施方案中，包衣包括增塑剂，例如癸二酸二丁酯或柠檬酸三乙酯。

[0127] 如本文所述的任何包衣还可包括其他组分，例如抗粘剂如滑石，和/或胶体二氧化硅、硬脂酸钙、硬脂酸镁，及其任何两种或更多种的组合。在一些实施方案中，包衣包括滑石。

[0128] 如本文所述的任何包衣还可包括表面活性剂。用于此目的的典型的表面活性剂包括以下的一种或多种：十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯85、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯21、聚山梨醇酯61、泊洛沙姆188、和聚乙二醇甘油蓖麻油酸酯 (macrogolglycerol ricinoleate)。

[0129] 延迟立即释放片剂

[0130] 如上所述，本文所述的烟酰胺延迟立即释放小片 (DR/IR小片) 包含压缩基质，其包含如上所述的烟酰胺，其设置有如上所述的pH依赖性肠溶包衣。在一些实施方案中，烟酰胺延迟立即释放小片在远端回肠选择性地释放烟酰胺。在一些实施方案中，延迟立即释放小片在约5.5或更大的pH下释放烟酰胺。在一些实施方案中，延迟立即释放小片在远端回肠选择性地释放烟酰胺，并且可以在消化道中较低/较晚地继续释放烟酰胺。在一些实施方案中，直至小片到达远端回肠，延迟立即释放小片的释放不超过烟酰胺总量的25%w/w、不超过30%w/w、不超过约40%w/w、或不超过约50%w/w，和/或在远端回肠释放其总烟酰胺含量的至少约50%w/w，例如在远端回肠释放至少50%w/w/约50%w/w、至少60%w/w/约60%w/w、至少70%w/w/约70%w/w、至少75%w/w/约75%w/w或更大。

[0131] 在一些实施方案中，当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时，然后pH 4.5缓冲液2小时，接着pH7缓冲液，烟酰胺延迟立即释放小片在pH1.2和pH4.5(例如4小时)时表现出低于其总烟酰胺含量的10%的释放，并且在pH 7在60分钟内表现出基本上所有的总烟酰胺含量的释放。

[0132] 通过烟酰胺DR/IR小片实现的在约5.5或更高的pH下烟酰胺的延迟立即释放实现了烟酰胺向远端回肠的靶向递送和选择性释放，从而向远端回肠提供烟酰胺，其在那里可以发挥治疗作用。

[0133] 如上所述，本文所述的美沙拉嗪延迟立即释放小片 (DR/IR小片) 包含压缩基质，其包含如上所述的美沙拉嗪，其设置有如上所述的pH依赖性肠溶包衣。在一些实施方案中，延迟立即释放小片选择性地在远端回肠中释放美沙拉嗪。在一些实施方案中，美沙拉嗪延迟立即释放小片在约5.5或更高的pH下释放美沙拉嗪。在一些实施方案中，延迟立即释放小片

选择性地在远端回肠中释放美沙拉嗪，并且可以在消化道中较低/较晚地继续释放美沙拉嗪。在一些实施方案中，延迟立即释放小片在远端回肠中释放其总美沙拉嗪含量的至少约50%w/w，例如在远端回肠中至少50%w/w/，约50%w/w，至少60%w/w，约60%w/w，至少70%w/w/，约70%w/w，或更大。

[0134] 在一些实施方案中，当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时，然后pH 4.5缓冲液2小时，接着pH 7缓冲剂，本文所述的美沙拉嗪延迟立即释放小片在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示美沙拉嗪的释放，并且在pH 7下在120分钟内基本上释放所有美沙拉嗪。

[0135] 在一些实施方案中，当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时，然后pH 4.5缓冲液2小时，接着pH 7缓冲剂，本文所述的美沙拉嗪延迟立即释放小片在pH 1.2和pH 4.5下基本上不显示美沙拉嗪的释放，并且在pH 7下在90分钟内基本上释放所有美沙拉嗪。

[0136] 通过美沙拉嗪DR/IR小片实现的美沙拉嗪在约5.5或更高的pH下的延迟立即释放实现了美沙拉嗪靶向递送和选择性释放至远端回肠，从而向远端回肠提供美沙拉嗪，其中其能够发挥治疗作用。

[0137] 延迟延长释放片剂

[0138] 如上所述，本文所述的烟酰胺延迟延长释放小片(DR/ER小片)包含压缩基质，其包含如上所述的烟酰胺，其设置有如上所述的内部pH非依赖性延长释放包衣和外部pH依赖性肠溶包衣。在一些实施方案中，烟酰胺延迟延长释放小片在结肠中选择性地释放烟酰胺。在一些实施方案中，本文所述的烟酰胺延迟延长释放小片在约7或更高的pH下释放烟酰胺。在一些实施方案中，直至小片到达结肠，延迟延长释放小片的释放不超过烟酰胺总量的25%w/w、不超过30%w/w、不超过约40%w/w、或不超过约50%w/w，和/或在结肠中释放其总烟酰胺含量的至少约50%w/w，例如在结肠中释放至少50%w/w/约50%w/w、至少60%w/w/约60%w/w、至少70%w/w/约70%w/w、至少75%w/w/约75%w/w或更高。

[0139] 在一些实施方案中，当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶解测试时——pH 1.2缓冲液2小时，然后pH 4.5缓冲液2小时，接着pH7.0缓冲液12小时，烟酰胺延迟延长释放小片在pH1.2和pH4.5下基本上不显示烟酰胺的释放，并且在pH7.0下表现出在至少4小时内烟酰胺的延长释放。

[0140] 在一些实施方案中，当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶解测试时——pH 1.2缓冲液2小时，然后pH 4.5缓冲液2小时，接着pH7.0缓冲液12小时，烟酰胺延迟延长释放小片在pH1.2和pH4.5下基本上不显示烟酰胺的释放，并且在pH7.0显示出在至少6小时内、至少8小时内或至少12小时内烟酰胺的延长释放。在一些实施方案中，延迟延长释放片剂在pH7.0或更高下表现出可在12小时内、18小时内、24小时内、36小时内或48小时内至少90%的烟酰胺释放。

[0141] 通过烟酰胺DR/ER小片实现的烟酰胺的延迟延长释放实现了烟酰胺在结肠中的靶向递送和选择性延长释放，从而向结肠提供烟酰胺，其在那里可以发挥治疗作用。

[0142] 如上所述，本文所述的美沙拉嗪延迟延长释放小片(DR/ER小片)包含压缩基质，其包含如上所述的美沙拉嗪，其具有如上所述的内部pH非依赖性延长释放包衣和外部pH依赖性的肠溶包衣，如上所述。在一些实施方案中，美沙拉嗪延迟延长释放小片选择性地在结肠

释放美沙拉嗪。在一些实施方案中,本文所述的美沙拉嗪延迟延长释放小片在约7或更高的pH下释放美沙拉嗪。

[0143] 在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH7.0缓冲液12小时,本文所述的美沙拉嗪延迟延长释放小片在pH1.2和pH4.5下基本上不显示美沙拉嗪的释放,并且在pH7.0下在至少4小时内显示美沙拉嗪的延长释放。在一些实施方案中,延迟延长释放片剂在pH7.0或更高pH可在12小时内、18小时内、24小时内、36小时内或48小时内表现出至少90%的美沙拉嗪释放。

[0144] 在一些实施方案中,当根据USP Type 1 Basket在37°C和100rpm下在500mL溶解介质中进行体外溶出测试时——pH 1.2缓冲液2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,接着pH 7.0缓冲液12小时,美沙拉嗪延迟延长释放小片在pH 1.2和pH 4.5下基本上没有显示美沙拉嗪的释放,并且在pH 7.0下在12小时内表现出美沙拉嗪的延长释放。在一些实施方案中,延迟释放片剂在pH7.0或更高可以表现出在12小时内、18小时内、24小时内、36小时内、或48小时内释放至少90%的美沙拉嗪。

[0145] 通过美沙拉嗪DR/ER小片实现的美沙拉嗪的延迟延长释放实现了美沙拉嗪在结肠中的靶向递送和选择性延长释放,从而向结肠提供美沙拉嗪,其中它能够发挥治疗作用。

[0146] 其他包衣

[0147] 本文所述的任何小片还可包含另外的药学上可接受的包衣。例如,本文所述的任何、一些或所有小片可以在pH依赖性肠溶包衣外部提供密封包衣和/或在pH依赖性肠溶包衣外部提供有色包衣。

[0148] 单位剂量药物产品

[0149] 如上所述,本文还提供了单位剂量药物产品,其包含(a)如本文所述的多个延迟立即释放小片,其选择性地在远端回肠中释放烟酰胺,和(b)如本文所述的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠释放烟酰胺。如上所述,本文还提供了单位剂量药物产品,其包含(a)包含烟酰胺的多个延迟立即释放小片,其选择性地在远端回肠中释放烟酰胺,(b)包含烟酰胺的多个延迟延长释放小片,其在结肠中选择性释放烟酰胺,(c)包含美沙拉嗪的多个延迟立即释放小片,其在远端回肠选择性释放美沙拉嗪,和(d)包含美沙拉嗪的多个延迟延长释放小片,其选择性地在结肠中释放美沙拉嗪。

[0150] 如本文所述的单位剂量药物产品可包含单位剂量的烟酰胺,其可以是治疗有效量的烟酰胺,包括治疗有效日剂量的烟酰胺或分剂量的治疗有效日剂量的烟酰胺。如上所述,用于影响胃肠道微生物群或治疗胃肠道炎症(包括炎性肠病)的治疗有效量的烟酰胺对于成年人受试者通常为约2至3g/天,任选地以2至4个分剂量施用(例如,1克每天2次,0.5克每天4次等)。因此,如本文所述的单位剂量药物产品可包括每单位剂量约0.25g至约6g烟酰胺,包括约0.25g、约0.5g、约0.75g、约1g、约1.25g、约1.5g、约1.75g、约2g、约2.5g、约3g、约3.5g、约4g、约4.5g、约5g、约5.5g、或约6g,例如0.25g、0.5g、0.75g、1g、1.25g、1.5g、1.75g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g或6g,以及任何这些值之间的量。在一些实施方案中,烟酰胺的量有效调节胃肠微生物群,从而在其中微生物群发挥致病作用的炎性肠病例如溃疡性结肠炎和克罗恩病中发挥治疗作用。

[0151] 可以通过在延迟立即释放(DR/IR)小片中提供第一选择量的烟酰胺和在延迟延长

释放 (DR/ER) 小片中第二选择量的烟酰胺, 配制如本文所述的单位剂量药物产品, 以将第一量的烟酰胺递送至远端回肠并将第二量的烟酰胺递送至结肠。可以基于所治疗的具体疾病或病症选择每种小片中提供的烟酰胺的量, 例如消化道的各个区域例如远端回肠和/或结肠中的疾病状态的性质和程度。因此, 在单位剂量药物产品中提供的约10至约90% w/w的烟酰胺可以存在于延迟立即释放 (DR/IR) 小片中, 并且约90至约10% w/w的烟酰胺可以存在于延迟延长释放 (DR/ER) 小片中。例如, 基于延迟立即释放小片和延迟延长释放小片中提供的烟酰胺的总重量. 约10% w/w、20% w/w、25% w/w、30% w/w、33% w/w、40% w/w、50% w/w、60% w/w、66% w/w、70% w/w、75% w/w、80% w/w、或90% w/w (或这些值之间的任何量) 的在单位剂量药物产品中提供的烟酰胺可以存在于延迟延长释放 (DR/ER) 小片中。因此, 在DR/IR小片中提供10% w/w、20% w/w、25% w/w、30% w/w、33% w/w、40% w/w、50% w/w、60% w/w、66% w/w、70% w/w、75% w/w、80% w/w或90% w/w的烟酰胺, 或这些值之间的任何量。在一些实施方案中, 在单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的约50% w/w存在于延迟立即释放小片中。在一些实施方案中, 在单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的小于50% w/w存在于延迟立即释放小片中。在一些实施方案中, 在单位剂量药物产品中提供的烟酰胺的大于50% w/w存在于延迟立即释放小片中。

[0152] 在一些实施方案中, 当根据USP装置2在37°C和100rpm下在750mL 0.1N HCL中进行体外溶出测试2小时, 然后用1000mL pH 7磷酸盐缓冲液进行12小时, 具有在DR/IR小片中提供的50% w/w烟酰胺和在DR/ER小片中提供的50% w/w烟酰胺的单位剂量药物产品表现出烟酰胺在2小时释放≤10%, 6小时为60-90%, 14小时为≥90%。

[0153] 在一些实施方案中, 单位剂量药物产品是包含单位剂量的DR/IR和DR/ER烟酰胺小片的小袋、胶囊或小瓶的形式。

[0154] 如上所述, 本文所述的单位剂量药物产品也可包含单位剂量的美沙拉嗪, 其可以是治疗有效量的美沙拉嗪, 包括治疗有效日剂量的美沙拉嗪或分剂量的治疗有效日剂量的美沙拉嗪。如上所讨论, 用于治疗胃肠道炎症包括炎性肠病的治疗有效量的美沙拉嗪对于成年人受试者通常为每天约2至约6g, 任选地以两到四个分剂量(例如, 每天一次约4g, 每天两次约2g, 每天四次约1g等)施用。例如, 对于具有超过直肠炎的任何疾病程度的活动性溃疡性结肠炎的患者, 治疗剂量的美沙拉嗪通常为每天约2至约5g, 包括约2.4至约4.8g/天, 伴有或不伴随直肠治疗。因此, 如本文所述的单位剂量药物产品可包括每单位剂量约0.4g至约6g美沙拉嗪, 包括约0.4g、0.5g、约1g、约1.2g、约2g、约2.4g、约3g、约3.6g、约4g、约4.8g、约5g、或约6g, 例如0.5g、1g、2g、3g、4g、5g或6g以及在任何这些值之间的量。

[0155] 在一些实施方案中, 烟酰胺可以增强美沙拉嗪的治疗效果, 使得较少量的美沙拉嗪可以是治疗有效量, 不同于不存在烟酰胺时所需的量。另外或替代地, 在一些实施方案中, 美沙拉嗪可以增强烟酰胺的治疗效果, 使得较少量的烟酰胺可以是治疗有效量, 不同于不含美沙拉嗪时所需的量。在一些实施方案中, 单位剂量药物产品中提供的治疗有效量的烟酰胺和美沙拉嗪反映了烟酰胺和/或美沙拉嗪增强了其他活性剂的治疗效果。因此, 在一些实施方案中, 单位剂量药物产品包含低于上述量的治疗有效量的美沙拉嗪。另外或替代地, 在一些实施方案中, 单位剂量药物产品包含低于上述量的治疗有效量的烟酰胺。

[0156] 可以通过在延迟立即释放 (DR/IR) 小片中提供第一选择量的美沙拉嗪和在延迟延长释放 (DR/ER) 小片中第二选择量的美沙拉嗪, 配制如本文所述的单位剂量药物产品, 以将

第一量的美沙拉嗪递送至远端回肠并将第二量的美沙拉嗪递送至结肠。可以基于所治疗的具体疾病或病症,例如消化道的各个区域(例如远端回肠和/或结肠)中疾病状态的性质和程度,选择在每种类型的小片中提供的美沙拉嗪的量。

[0157] 因此,在单位剂量药物产品中提供的约10至约90%w/w的美沙拉嗪可以存在于延迟立即释放(DR/IR)小片中,并且约90至约10%w/w的美沙拉嗪可存在于延迟延长释放(DR/ER)小片中。例如,基于延迟立即释放小片和延迟延长释放小片中提供的美沙拉嗪的总重量,至少50%w/w,例如约50%w/w,或至少70%w/w,例如约70%w/w、约75%w/w、约80%w/w或更大的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪可以存在于延迟延长释放(DR/ER)小片中。在一些实施方案中,在DR/IR小片中提供约50%w/w的单位剂量药物产品中提供的美沙拉嗪,并且在DR/ER小片中提供约50%w/w的美沙拉嗪。在其他实施方案中,至少约50%w/w、至少约60%w/w、至少约70%w/w、至少约75%w/w、或至少约80%w/w的美沙拉嗪提供在DR/ER小片中,例如50%w/w、50-80%w/w、约60%w/w、约65%w/w、约70%w/w、约70%w/w、约75%w/w、约75%w/w、约80%w/w、约85%w/w和约90%w/w的美沙拉嗪提供在DR/ER小片中。

[0158] 在一些实施方案中,当根据USP装置2在37°C和100rpm下在750mL 0.1N HCL中进行体外溶解测试2小时,然后用1000mL pH 7磷酸盐缓冲液进行12小时,如本文所述的单位剂量药物产品表现出美沙拉嗪在2小时的释放≤10%,在6小时为45-75%,在14小时为≥90%。

[0159] 延迟立即释放(DR/IR)小片中提供的烟酰胺相对于延迟延长释放(DR/ER)小片的相对量可以独立于延迟立即释放(DR/IR)小片与延迟延长释放(DR/ER)小片中提供的美沙拉嗪的相对量来选择。因此,可配制如本文所述的单位剂量药物产品以将第一量的烟酰胺递送至远端回肠,递送第二量的烟酰胺至结肠,递送一个量的美沙拉嗪至远端回肠,和递送第二量的美沙拉嗪至结肠,其中每种量可以基于例如所治疗的特定受试者或病症、产品使用的目的(例如,活动性疾病状态的治疗与缓解)等等独立地选择。

[0160] 在一些实施方案中,单位剂量药物产品是包含单位剂量的DR/IR和DR/ER美沙拉嗪小片和单位剂量的DR/IR和DR/ER烟酰胺小片的小袋、胶囊或小瓶的形式。

[0161] 制造方法

[0162] 本文所述的组合物可通过本领域已知的方法制备。通常,小片基质可通过湿法制粒、辊压或直接压片法制造。在一些实施方案中,DR/IR小片通过用pH依赖性肠溶包衣涂覆小片基质来制备。在一些实施方案中,DR/ER小片通过用pH非依赖性延长释放包衣和pH依赖性肠溶包衣涂覆小片基质制备,在涂覆之间具有适当的干燥时间。通过用单位剂量的DR/IR和DR/ER小片填充容器(例如小袋、胶囊或小瓶)来制备单位剂量药物产品。

[0163] 在一些实施方案中,小片基质具有约1.0-3.0kp的硬度,包括约1.0、约2.0或约3.0kp的硬度。在一些实施方案中,小片基质具有不大于约1.0%的脆碎度。在一些实施方案中,小片基质具有不大于约0.7%的脆碎度。在一些实施方案中,小片基质具有不超过约0.5%的脆碎度。

[0164] 在图1中所示的一些实施方案中,小片基质通过一种方法制备,其中将烟酰胺、填充剂和粘合剂造粒,在烘箱中干燥并研磨。然后将研磨的颗粒与润滑剂混合,然后压制成具有所需重量、硬度、厚度和脆性的片基质。

[0165] 在图2和图3中所示的一些实施方案中,将美沙拉嗪、填充剂和粘合剂造粒,在烘箱

中干燥，并研磨。然后将研磨的颗粒与润滑剂混合，然后压制成为具有所需重量、硬度、厚度和脆性的小片。

[0166] 为了制备DR/IR小片，在一些实施方案中，压缩的小片基质用pH依赖性肠溶包衣涂覆，并且可以例如在烘箱中固化。可以将密封包衣施加到固化的DR/IR片剂上。

[0167] 为了制备DR/ER小片，在一些实施方案中，压缩的小片基质用pH非依赖性延长释放包衣涂覆，并且可以在例如烘箱中固化。可以将pH依赖性肠溶包衣作为外包衣施加到pH非依赖性包衣的小片基质上，其可以再次固化，例如在烘箱中。可以将密封包衣施加到该双包衣的DR/ER小片上。

[0168] 治疗方法

[0169] 本文还提供了向有需要的受试者施用烟酰胺或烟酰胺与美沙拉嗪的组合的方法，包括向受试者口服施用如本文所述的组合物或单位剂量药物产品。受试者可能需要改变胃肠道微生物，或者可能患有胃肠道炎症例如炎性肠病或有发展其的风险，包括溃疡性结肠炎或克罗恩病。受试者可能患有活动性炎性肠病或可能处于缓解期。因此，治疗受试者包括减少活动性炎性肠病的症状和/或持续时间并增加缓解期的长度(例如，降低发作的可能性)。在一些实施方案中，受试者患有或缓解炎性肠病，其中微生物群发挥致病作用，例如溃疡性结肠炎和克罗恩病。

[0170] 如上所述，本文所述组合物的口服给药提供了烟酰胺或烟酰胺和美沙拉嗪在远端回肠的延迟立即释放(例如“爆发”释放)，并且还提供了烟酰胺或烟酰胺和美沙拉嗪在结肠中的延长释放。虽然不希望受理论束缚，但据信患有溃疡性结肠炎的受试者可特别受益于本文所述的方法，因为此类受试者具有更广泛的疾病(例如，远端回肠和结肠中更广泛的炎症)。同样，虽然不想受理论束缚，但患有全结肠炎或广泛性结肠炎(例如，发生在伸展性屈曲之外)和/或反洗回肠炎(例如溃疡性结肠炎中的远端回肠炎症)的受试者可能特别受益于本文所述的方法，例如，通过口服给予提供在远端回肠烟酰胺和/或美沙拉嗪“爆发”释放以及在结肠中烟酰胺或烟酰胺和美沙拉嗪延长释放的组合物来治疗，因为这些患者将受益于烟酰胺或烟酰胺和美沙拉嗪在这些部位的局部作用。

[0171] 尽管不希望受理论束缚，但据信患有克罗恩病的受试者将受益于本文所述的方法，特别是患有回肠、回结肠或结肠疾病的那些受试者。

[0172] 虽然不希望受理论束缚，但也认为患有其中微生物群发挥致病作用的炎性肠病的受试者将受益于本文所述的方法。

[0173] 因此，本文还提供了影响胃肠道微生物群和/或治疗胃肠道炎症例如炎性肠病，包括溃疡性结肠炎或克罗恩病的方法，包括口服给予有需要的受试者如本文所述的组合物或单位剂量药物产品，其包括烟酰胺或烟酰胺和美沙拉嗪。如上所述，合适的受试者可能患有溃疡性结肠炎、全结肠炎、广泛性结肠炎、反洗回肠炎和/或克罗恩病、回肠疾病、回结肠疾病和结肠疾病中的一种或多种。

[0174] 所述方法可包括每天一次或多次施用如本文所述的组合物或单位剂量药物产品，例如每天一次、两次、三次、四次、五次或更多次。在一些实施方案中，单位剂量药物产品每天施用一次。在一些实施方案中，单位剂量药物产品每天施用两次。在一些实施方案中，单位剂量药物产品每天施用三次。在一些实施方案中，单位剂量药物产品每天施用四次。在一些实施方案中，单位剂量药物产品每天施用五次。

[0175] 实施例

[0176] 包括以下具体实施例以说明本文所述的组合物和单位剂量药物产品。这些实施例决不旨在限制本公开的范围。本公开的其他方面对于本公开所属领域的技术人员而言将是显而易见的。

[0177] 以下方法可用于制备上述组合物和单位剂量药物产品。

[0178] 实施例1:烟酰胺延迟立即释放小片

[0179] 小片的基质可以通过用粘合剂如羟丙基纤维素(例如羟丙基纤维素的水醇溶液)将烟酰胺和载体如微晶纤维素制粒,例如使用流化床顶喷制粒工艺,然后干燥颗粒,例如在烘箱中,例如直至干燥失重(LOD)低于1.0%,进行制备。然后可以研磨干燥的颗粒,并且可以将研磨的颗粒与润滑剂如硬脂酸镁混合,例如通过使用V-混合器。然后可以通过压缩基质混合物形成小片,例如通过使用旋转式压片机。这些步骤在图1的前三分之一中示出。

[0180] DR/IR小片可以通过涂覆压缩的小片,例如通过使用流化床包衣设备,使用延迟释放包衣,例如肠溶包衣组合物,其包含含有增塑剂如癸二酸二丁酯和抗粘剂如滑石的Eudragit®L30D-55的水性悬浮液,然后固化,进行制备。可以将任选的密封包衣施加到固化的DR/IR小片上,例如通过使用流化床包衣设备。这些步骤在图1的中间三分之一的左侧示出。

[0181] 以这种方式制备的DR/IR小片的溶出曲线显示在图4中。对于所有实施例,通过体外溶解测试测量溶出度,其根据USP Type 1 Basket,在37°C和100rpm,在500mL pH 1.2缓冲液的溶解介质中2小时,然后pH 4.5缓冲液2小时,然后是pH7缓冲液。

[0182] 实施例2:烟酰胺延迟立即释放小片

[0183] 如实施例1中所述制备的烟酰胺小片基质可用于通过涂覆压缩的小片,例如通过使用流化床包衣装置,用延迟释放包衣(例如肠溶包衣组合物),制备DR/IR小片,肠溶包衣组合物包含醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(AQOAT®)的含水悬浮液,其含有增塑剂如柠檬酸三乙酯、抗粘剂如滑石、和润滑剂或表面活性剂如十二烷基硫酸钠。

[0184] 以这种方式制备的DR/IR小片的溶出曲线显示在图5中。

[0185] 实施例3:烟酰胺延迟延长释放小片

[0186] 如实施例1中所述制备的烟酰胺小片基质可用于制备DR/ER小片,方法是将压缩的小片涂覆,例如通过在流化床包衣装置中使用延长释放包衣(例如含有乙基纤维素、羟丙甲纤维素、柠檬酸三乙酯和滑石粉的水醇悬浮液),涂层重量约为9%。

[0187] ER涂覆的小片进一步用延迟释放包衣涂覆,例如通过使用流化床包衣装置,用延迟释放包衣的水分散体(例如包含Eudragit®FS30D和PlasACRYL™T20的组合物),然后固化。可以将任选的密封包衣施加到固化的DR/ER小片上,例如通过使用流化床包衣设备。这些步骤在图2的中间三分之一的右侧示出。

[0188] 以这种方式制备的DR/ER小片的溶出曲线显示在图6中。

[0189] 实施例4:烟酰胺延迟延长释放小片

[0190] 烟酰胺DR/ER小片可以如上所述制备,使用水醇包衣悬浮液作为延长释放包衣,其含有乙基纤维素、羟丙甲纤维素、柠檬酸三乙酯和滑石,以约17%的包衣重量施用,并且使用Eudragit®FS30D和PlasACRYL™T20的水性分散体作为延迟延长释放包衣。

- [0191] 以这种方式制备的DR/ER小片的溶出曲线显示在图7中。
- [0192] 实施例5:烟酰胺延迟延长释放小片
- [0193] 烟酰胺DR/ER小片可以如上所述制备,使用含有乙基纤维素、羟丙甲纤维素、柠檬酸三乙酯和滑石的水醇包衣悬浮液作为延长释放包衣,以约25%的包衣重量施用,并使用Eudragit®FS30D和PlasACRYL™T20的水性分散体作为延迟释放包衣。
- [0194] 以这种方式制备的DR/ER小片的溶出曲线显示在图8中。
- [0195] 实施例6:烟酰胺DR/IR小片+DR/ER小片
- [0196] 如实施例1中所述制备的烟酰胺DR/IR小片和如实施例5中所述制备的DR/ER小片以30:70的比例混合。组合产物的溶出曲线显示在图9中。
- [0197] 为了制备药物产品,可以将组合的DR/IR和DR/ER小片填充到容器中,如图1的下部三分之一所示。为了制备单位剂量药物产品,可以将单位剂量的DR/IR和DR/ER小片混合物装入容器中。
- [0198] 实施例7:烟酰胺DR/IR小片+DR/ER小片
- [0199] 如实施例1中所述制备的烟酰胺DR/IR小片和如实施例5中所述制备的DR/ER小片以50:50的比例混合。组合产物的溶出曲线显示在图10中。
- [0200] 为了制备药物产品,可以将组合的DR/IR和DR/ER小片填充到容器中,如图1的下部三分之一所示。为了制备单位剂量药物产品,可以将单位剂量的DR/IR和DR/ER小片混合物装入容器中。
- [0201] 实施例8:美沙拉嗪延迟立即释放小片
- [0202] 美沙拉嗪小片的基质可以通过如下制备:例如使用高剪切制粒法将美沙拉嗪和载体如微晶纤维素与粘合剂如聚维酮(例如聚维酮的水溶液)一起制粒,然后将颗粒干燥,例如在烘箱中,直至干燥失重(LOD)低于3.0%。然后可以研磨干燥的颗粒,并且可以将研磨的颗粒与润滑剂如硬脂酸镁混合,例如通过使用V-混合器。然后可以通过压缩基质混合物形成小片,例如通过使用旋转式压片机。这些步骤在图2和图3的前三分之一中示出。
- [0203] DR/IR小片可以通过如下制备:涂覆压缩的小片,例如通过使用流化床包衣设备,使用延迟释放包衣,例如肠溶包衣组合物,其包含含有增塑剂如癸二酸二丁酯和抗粘剂如滑石的Eudragit®L30D-55水性悬浮液,然后固化。可以将任选的密封包衣施加到固化的DR/IR小片上,例如通过使用流化床包衣设备。这些步骤在图2和图3的中间三分之一的左侧示出。
- [0204] 以这种方式制备的DR/IR小片的溶出曲线显示在图11中。
- [0205] 实施例9:美沙拉嗪延迟立即释放小片
- [0206] 如实施例8中所述制备的Mezalazine小片基质可用于通过涂覆压缩的小片来制备DR/IR小片,例如通过使用流化床包衣装置,使用延长释放包衣(例如肠溶包衣组合物,其含有醋酸羟丙甲纤维素(AQOAT®)的水悬浮液),其包含增塑剂如柠檬酸三乙酯、抗粘剂如滑石和十二烷基硫酸钠。
- [0207] 以这种方式制备的DR/IR小片的溶出曲线显示在图12中。
- [0208] 实施例10:美沙拉嗪延迟延长释放小片
- [0209] 如实施例8中所述制备的美沙拉嗪小片基质可通过涂覆压缩的小片(例如通过使用流化床包衣装置)和延长释放包衣(例如含有乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、柠檬酸三

乙酯和滑石粉的水醇包衣悬浮液)来制备DR/ER小片,包衣重量约为3%。在固化之后,ER涂覆的小片进一步涂覆有延迟释放包衣,例如通过使用流化床包衣设备,用延迟释放包衣的水性分散体(例如包含Eudragit®FS30D和PlasACRYL™T20的组合物),然后固化。可以将任选的密封包衣施加到固化的DR/ER小片上,例如通过使用流化床包衣设备。这些步骤在图2和图3的中间三分之一的右侧示出。

- [0210] 以这种方式制备的DR/ER小片的溶出曲线显示在图13中。
- [0211] 实施例11:美沙拉嗪延迟延长释放小片
- [0212] 美沙拉嗪DR/ER小片可以如上所述制备,使用含有乙基纤维素、羟丙甲纤维素、柠檬酸三乙酯和滑石的水醇包衣悬浮液作为延长释放包衣,以约7.5%的包衣重量施用,并且使用Eudragit®FS30D和PlasACRYL™T20的水性分散体作为延迟释放包衣。
- [0213] 以这种方式制备的DR/ER小片的溶出曲线显示在图14中。
- [0214] 实施例12:美沙拉嗪延迟延长释放小片
- [0215] 美沙拉嗪DR/ER小片可以如上所述制备,使用含有乙基纤维素、羟丙甲纤维素、柠檬酸三乙酯和滑石的水醇包衣悬浮液作为延长释放包衣,以约10%的包衣重量施用,并且使用Eudragit®FS30D和PlasACRYL™T20的水性分散体作为延迟释放包衣。
- [0216] 以这种方式制备的DR/ER小片的溶出曲线显示在图15中。
- [0217] 实施例13:美沙拉嗪延迟延长释放小片
- [0218] 美沙拉嗪DR/ER小片可以如上所述制备,使用含有乙基纤维素和羟丙甲纤维素的水醇包衣悬浮液作为延长释放包衣,以约3%的包衣重量施用,并且使用Eudragit®FS30D和PlasACRYL™T20的水性分散体作为延迟释放包衣。
- [0219] 以这种方式制备的DR/ER小片的释放曲线显示在图16中。
- [0220] 实施例14:美沙拉嗪延迟延长释放小片
- [0221] 美沙拉嗪DR/ER小片可如上所述制备,使用含有乙基纤维素和羟丙甲纤维素的水醇包衣悬浮液作为延长释放包衣,以约5%的包衣重量施用,并使用Eudragit S 100和柠檬酸三乙酯的醇溶液作为延迟释放包衣。
- [0222] 以这种方式制备的美沙拉嗪DR/ER小片的释放曲线显示在图17中。
- [0223] 实施例15:美沙拉嗪DR/IR小片+DR/ER小片
- [0224] 如实施例8中所述制备的美沙拉嗪DR/IR小片和如实施例12中所述制备的DR/ER小片以30:70的比例组合。组合产品的释放曲线显示在图18中。
- [0225] 为了制备药物产品,可以将组合的DR/IR和DR/ER小片填充到容器中,如图2和图3的下三分之一所示。为了制备单位剂量药物产品,可以将单位剂量的组合DR/IR和DR/ER小片装入容器中。
- [0226] 实施例16:美沙拉嗪DR/IR小片+DR/ER小片
- [0227] 如实施例8中所述制备的美沙拉嗪DR/IR小片和如实施例12中所述制备的DR/ER小片以50:50的比例组合。组合产物的溶出曲线显示在图19中。
- [0228] 为了制备药物产品,可以将组合的DR/IR和DR/ER小片填充到容器中,如图2和图3的下三分之一所示。为了制备单位剂量药物产品,可以将单位剂量的组合DR/IR和DR/ER小片装入容器中。

- [0229] 实施例17:美沙拉嗪DR/IR小片+DR/ER小片
- [0230] 如实施例8中所述制备的美沙拉嗪DR/IR小片和如实施例13中所述制备的美沙拉嗪DR/ER小片以30:70的比例组合。组合产品的释放曲线显示在图20中。
- [0231] 实施例18:DR/IR小片++DR/ER小片
- [0232] 如实施例8中所述制备的DR/IR小片和如实施例14中所述制备的DR/ER小片以30:70的比例组合。组合产品的释放曲线显示在图21中。
- [0233] 实施例19:组合产品的制备
- [0234] 为了提供烟酰胺和美沙拉嗪的单位剂量药物产品,将单位剂量的烟酰胺DR/IR和DR/ER小片和单位剂量的DR/IR和DR/ER美沙拉嗪小片装入容器中,例如小袋、胶囊或小瓶中。

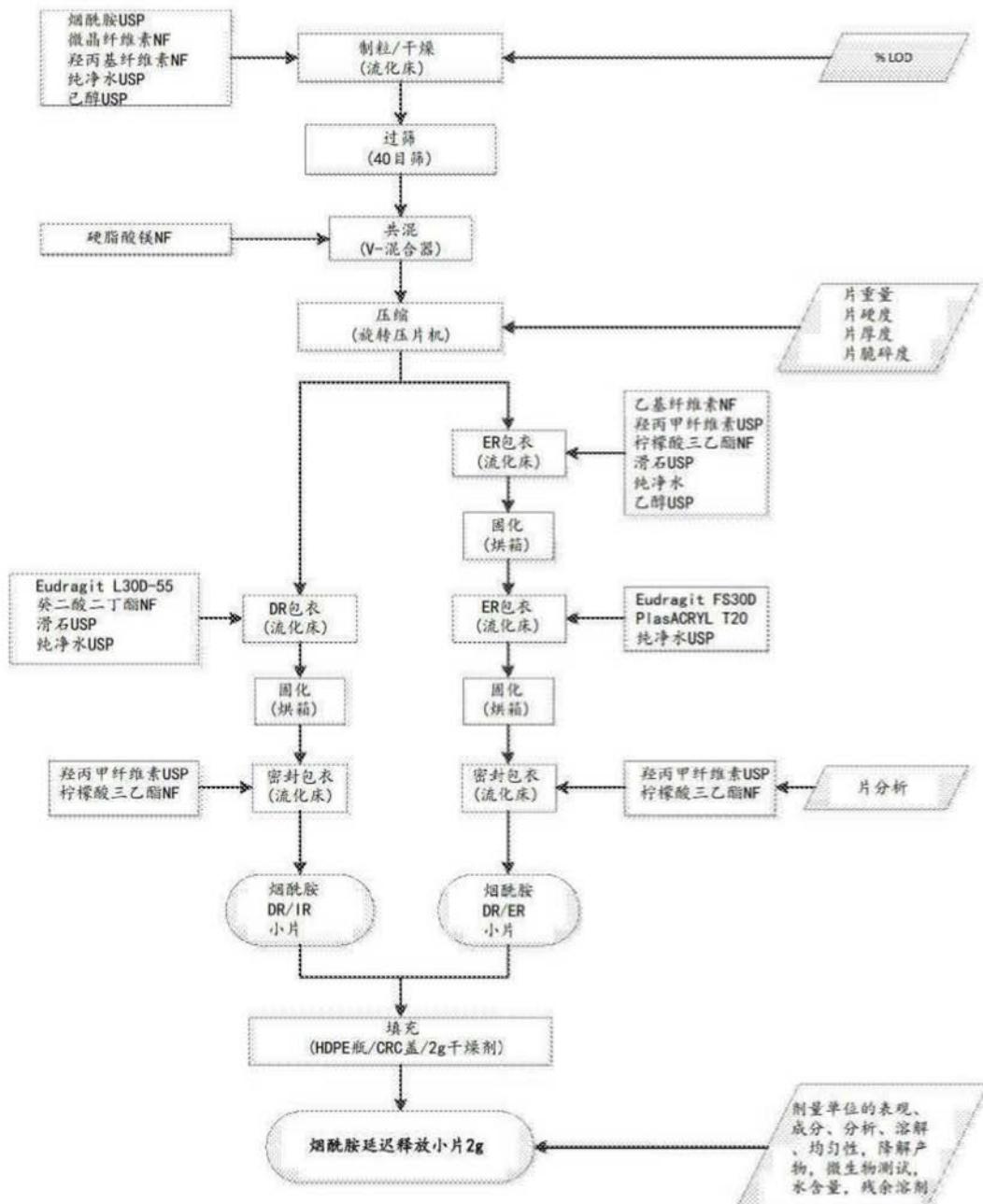


图1

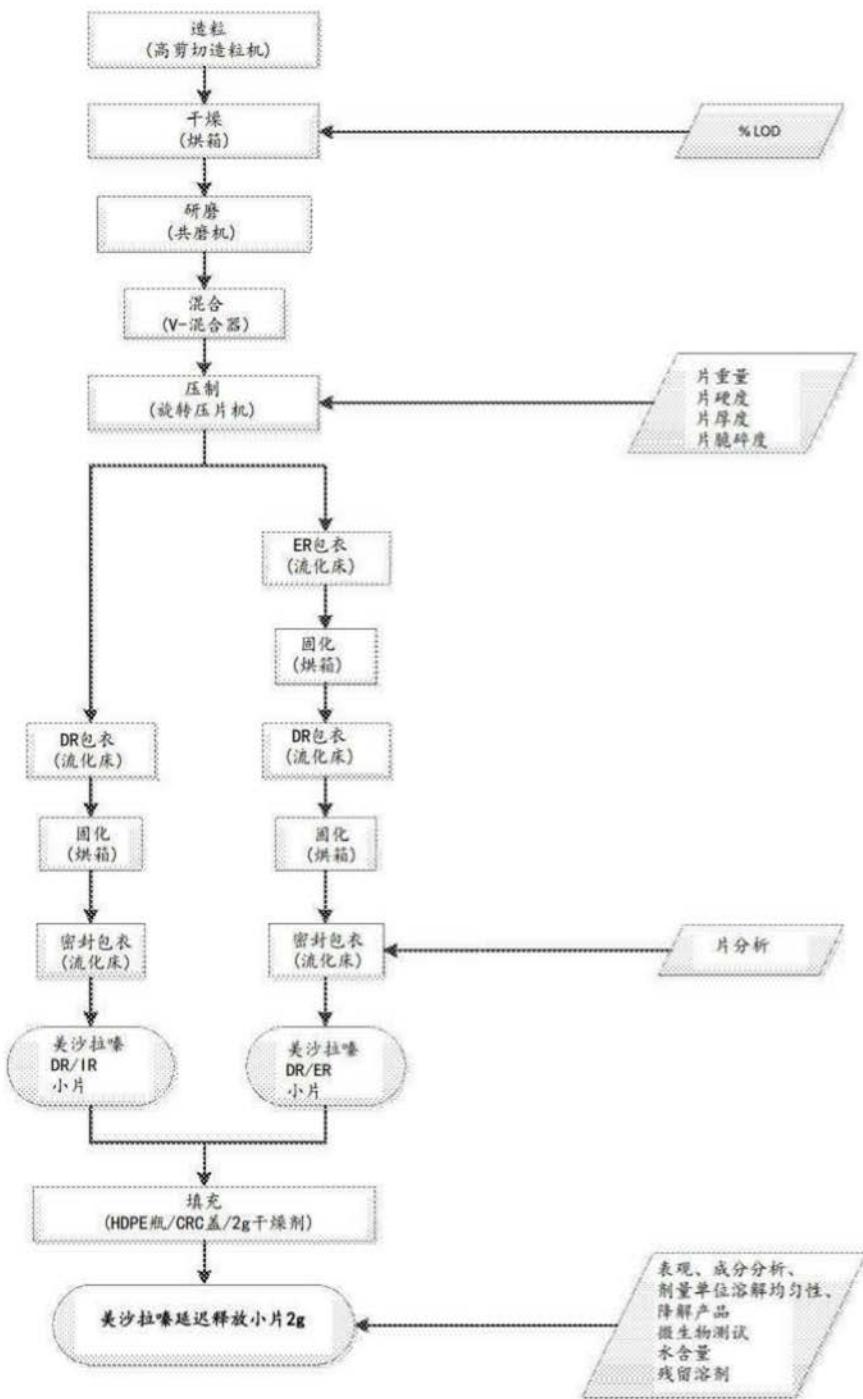


图2

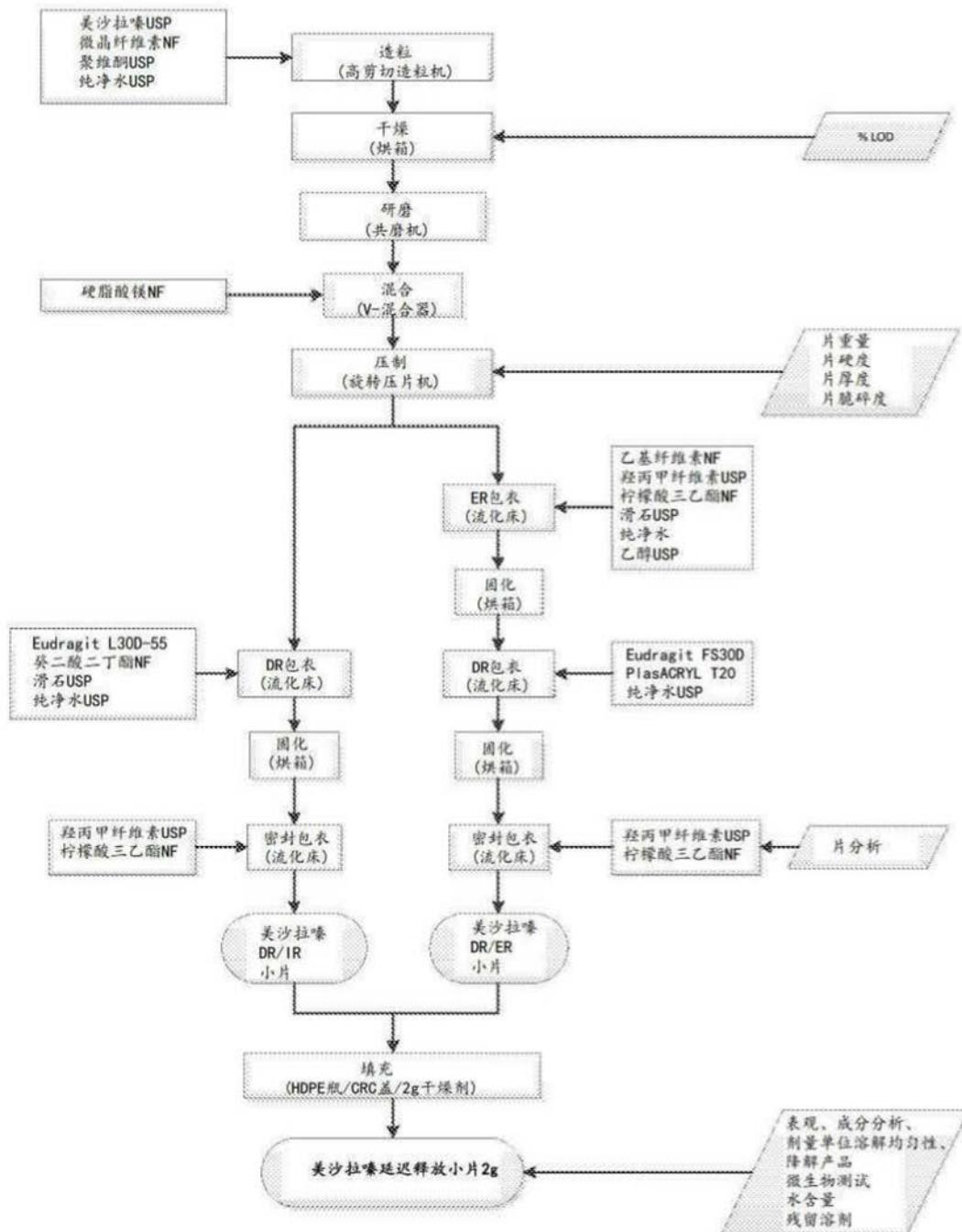


图3

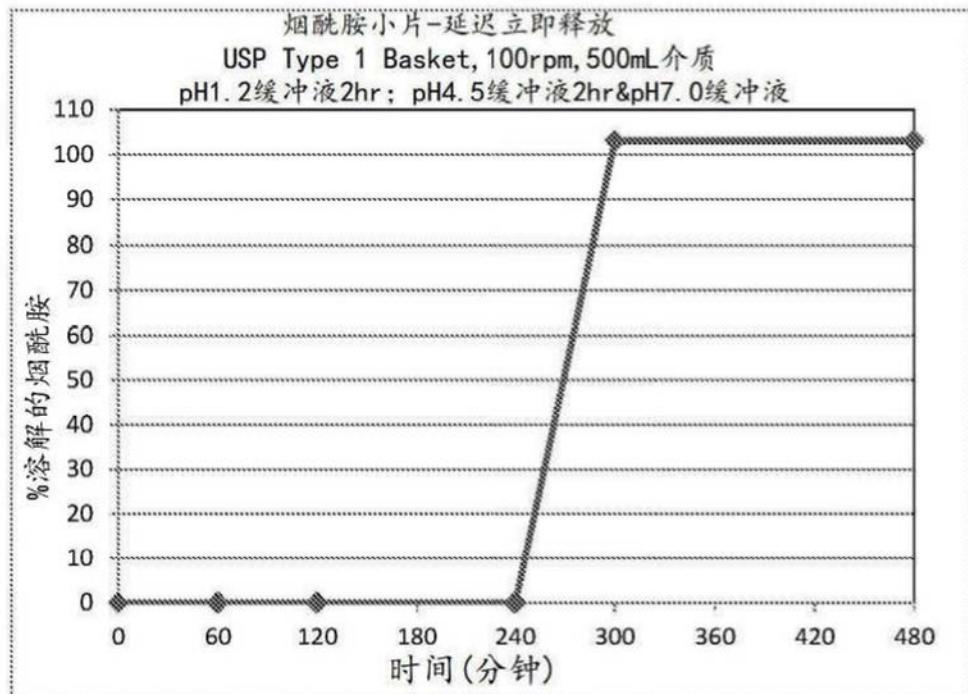


图4

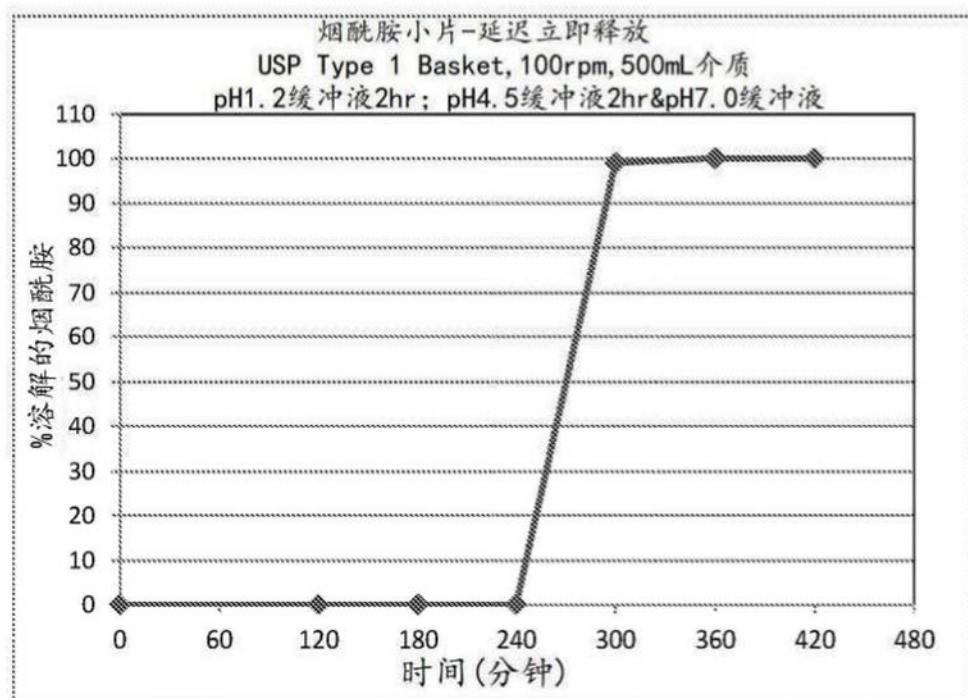


图5

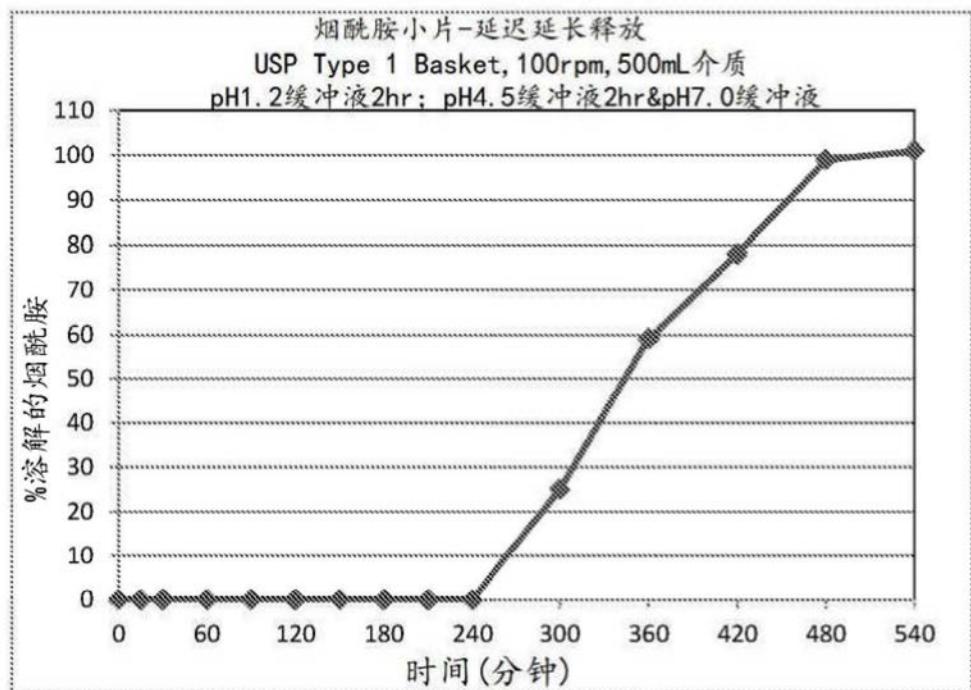


图6

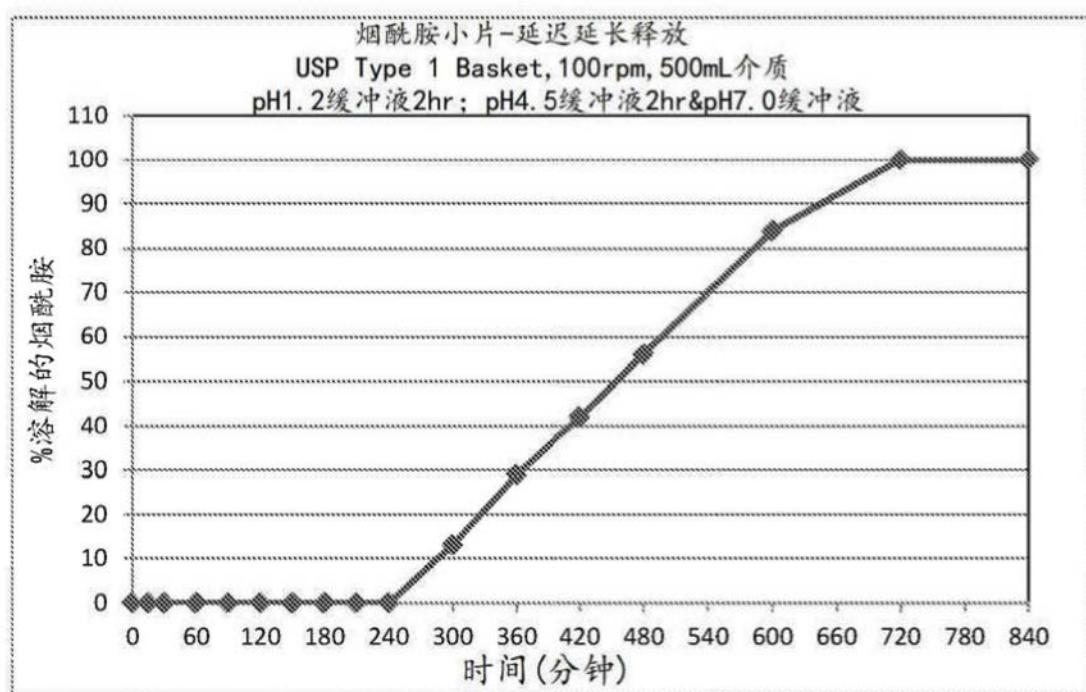


图7

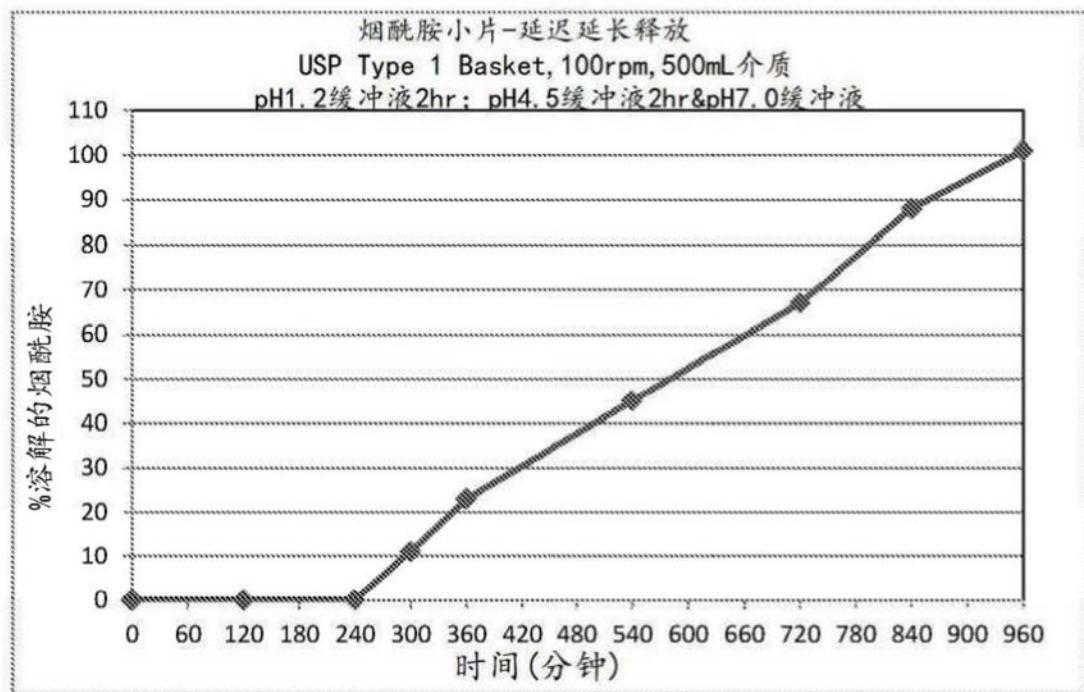


图8

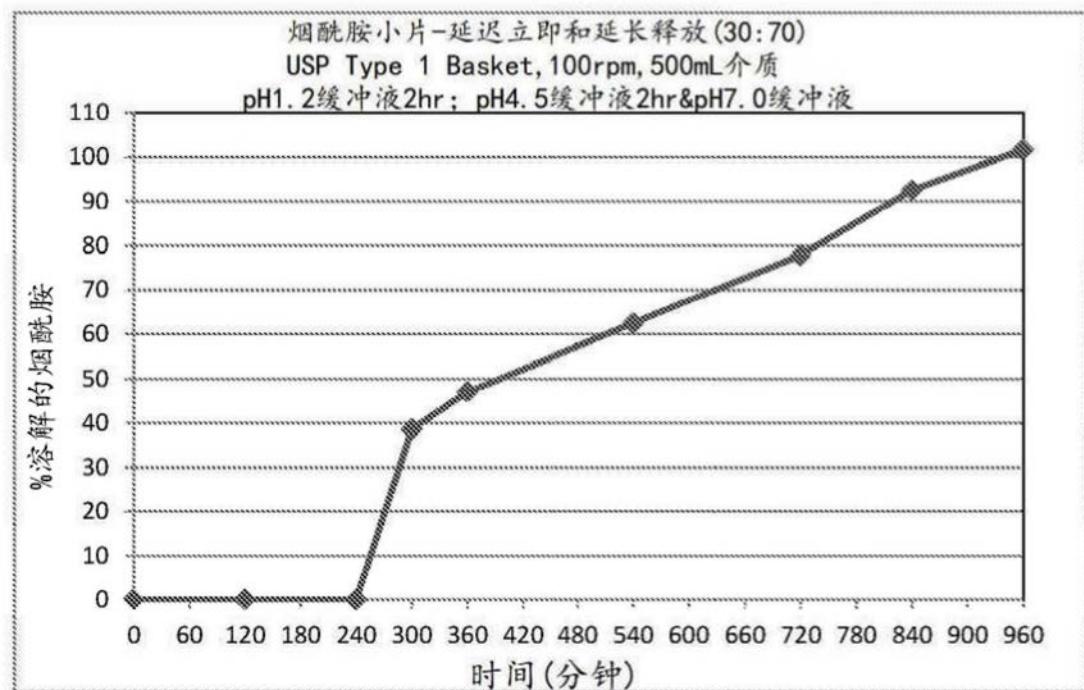


图9

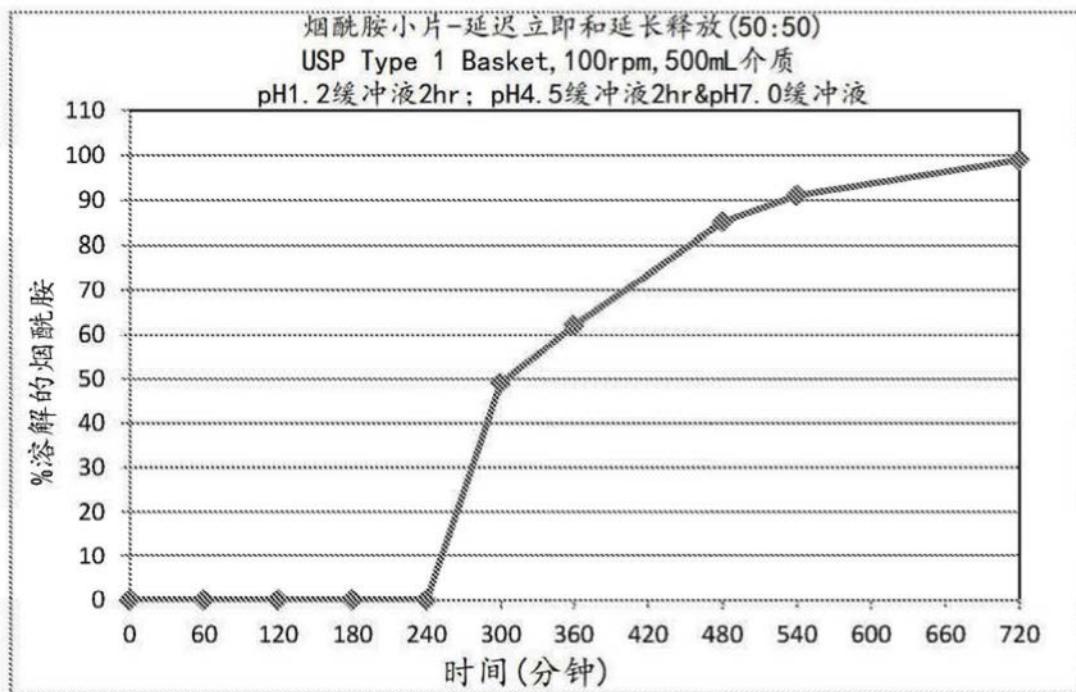


图10

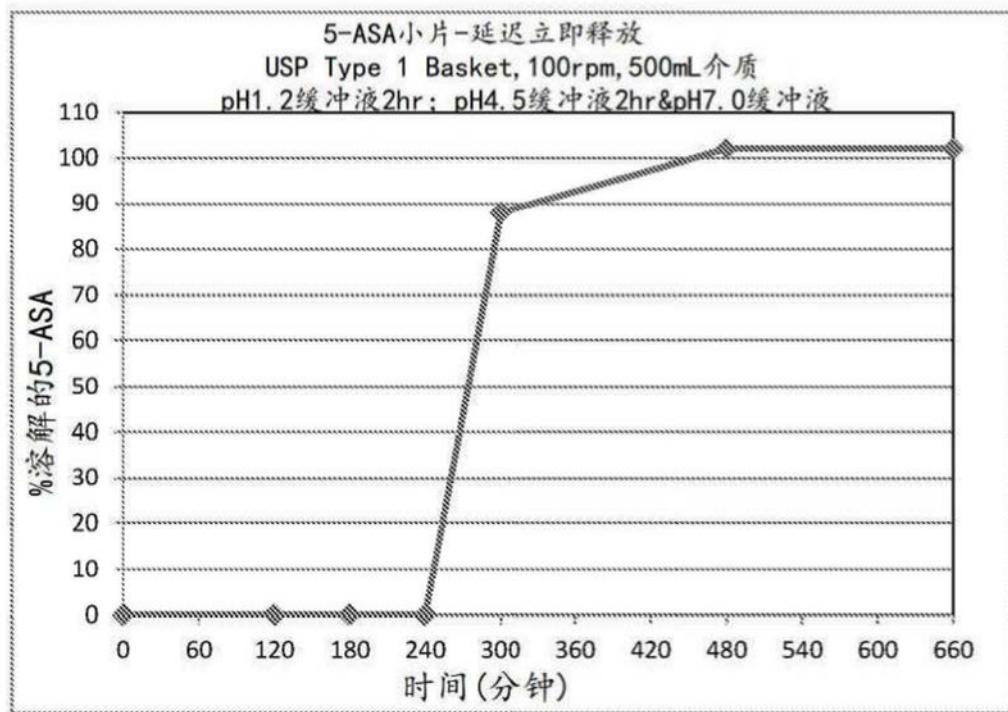


图11

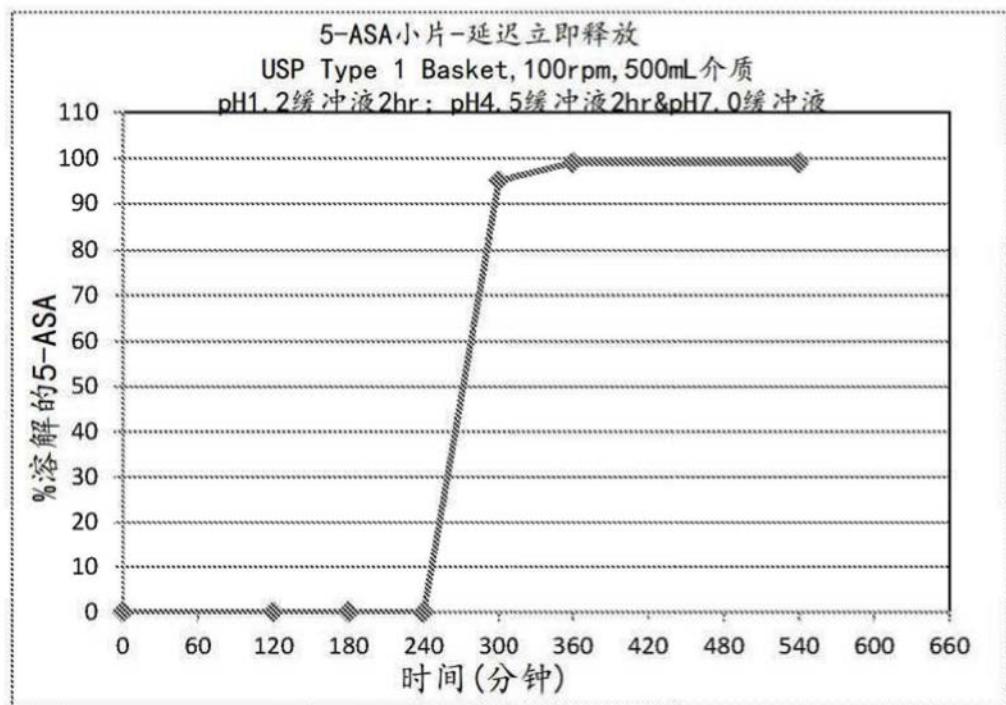


图12

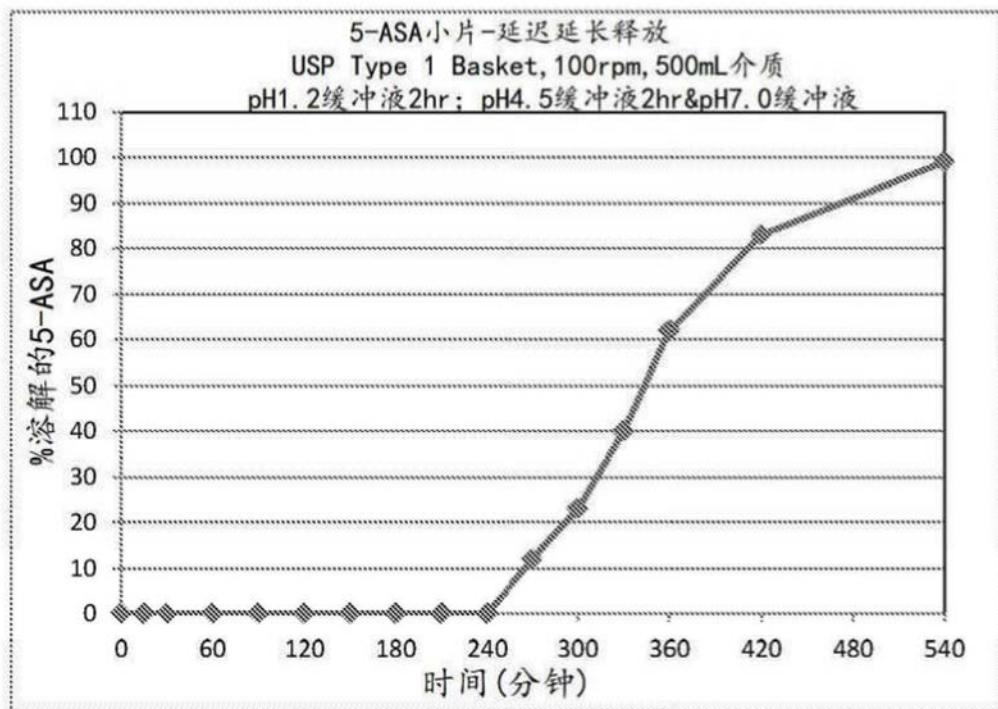


图13

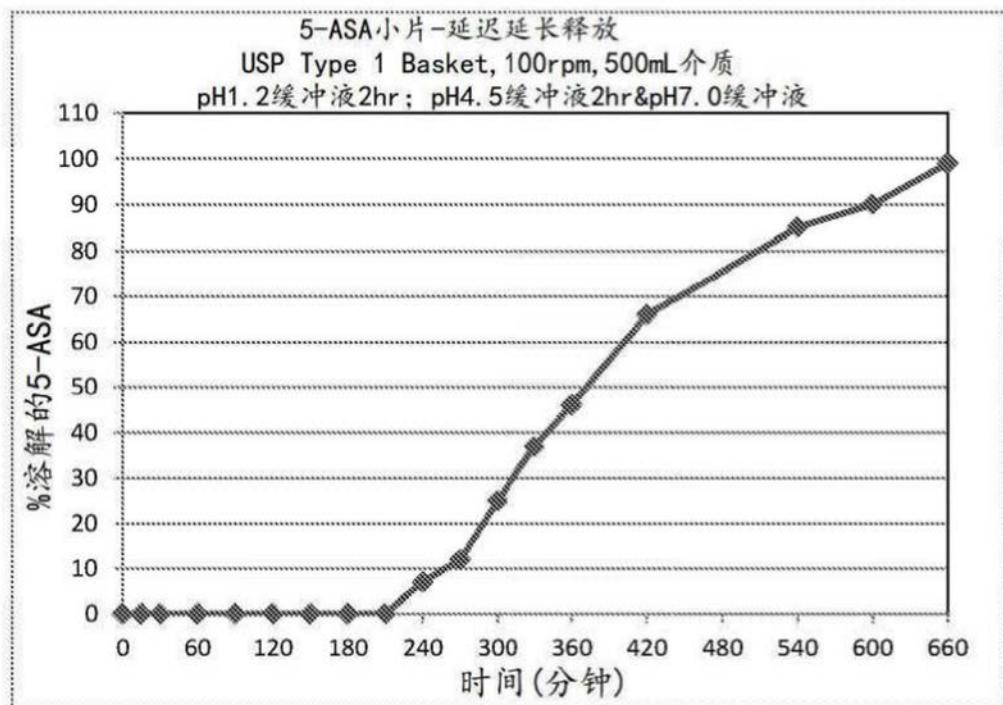


图14

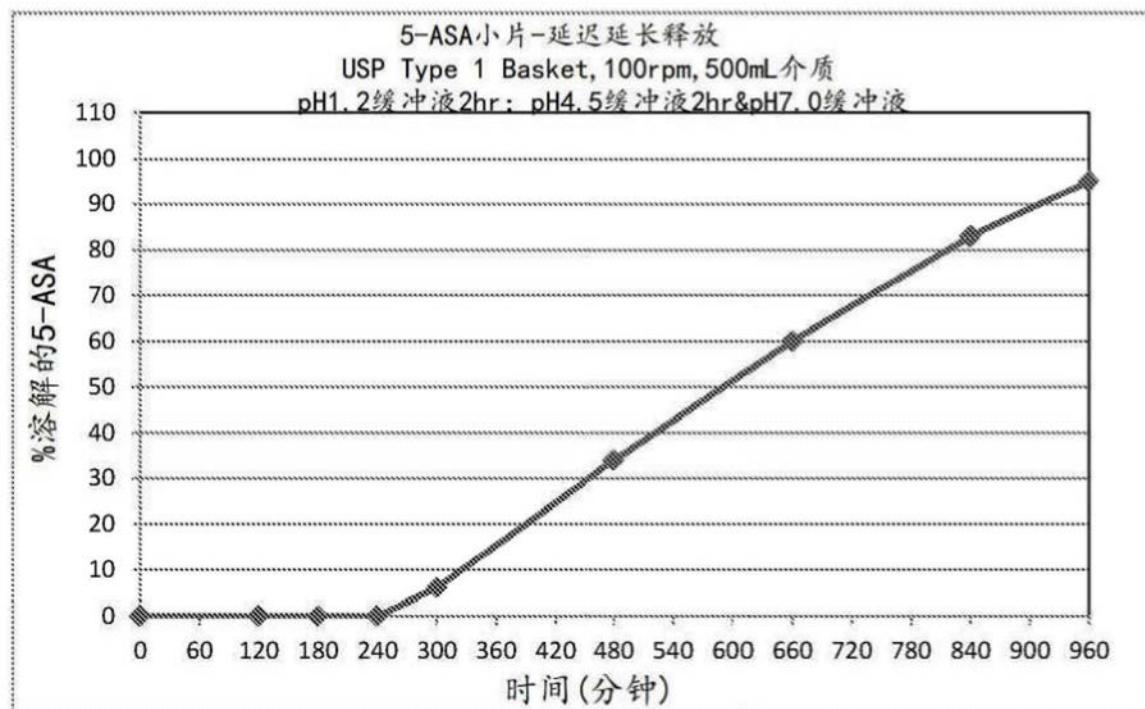


图15

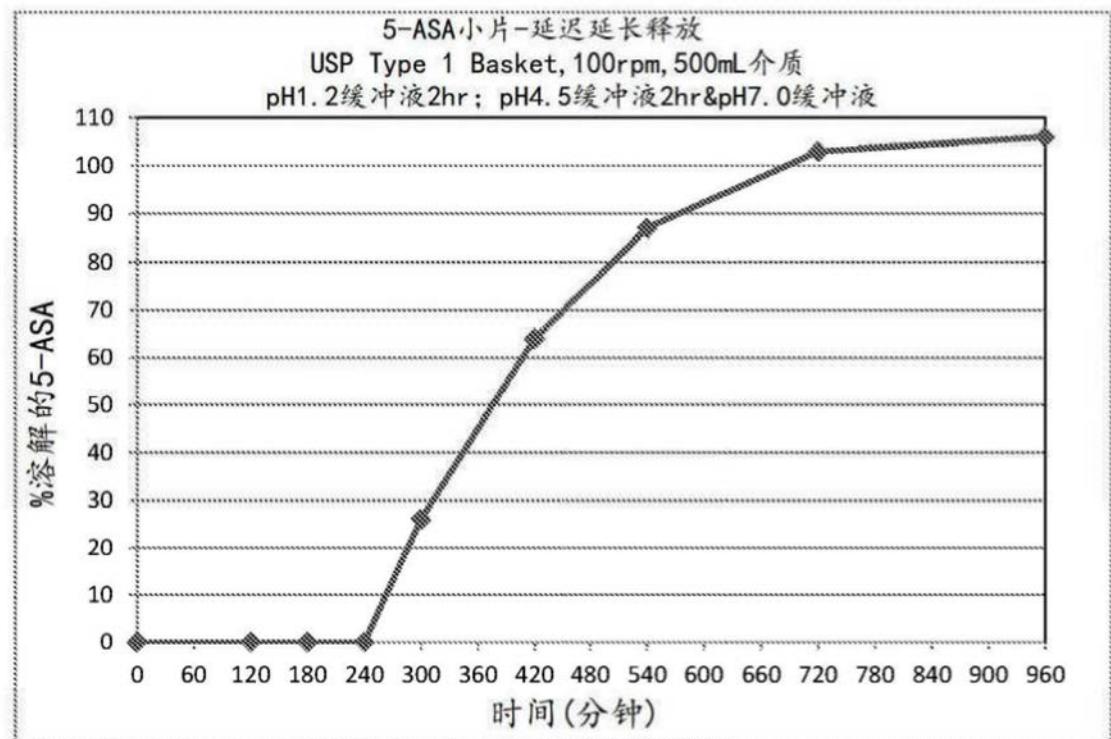


图16

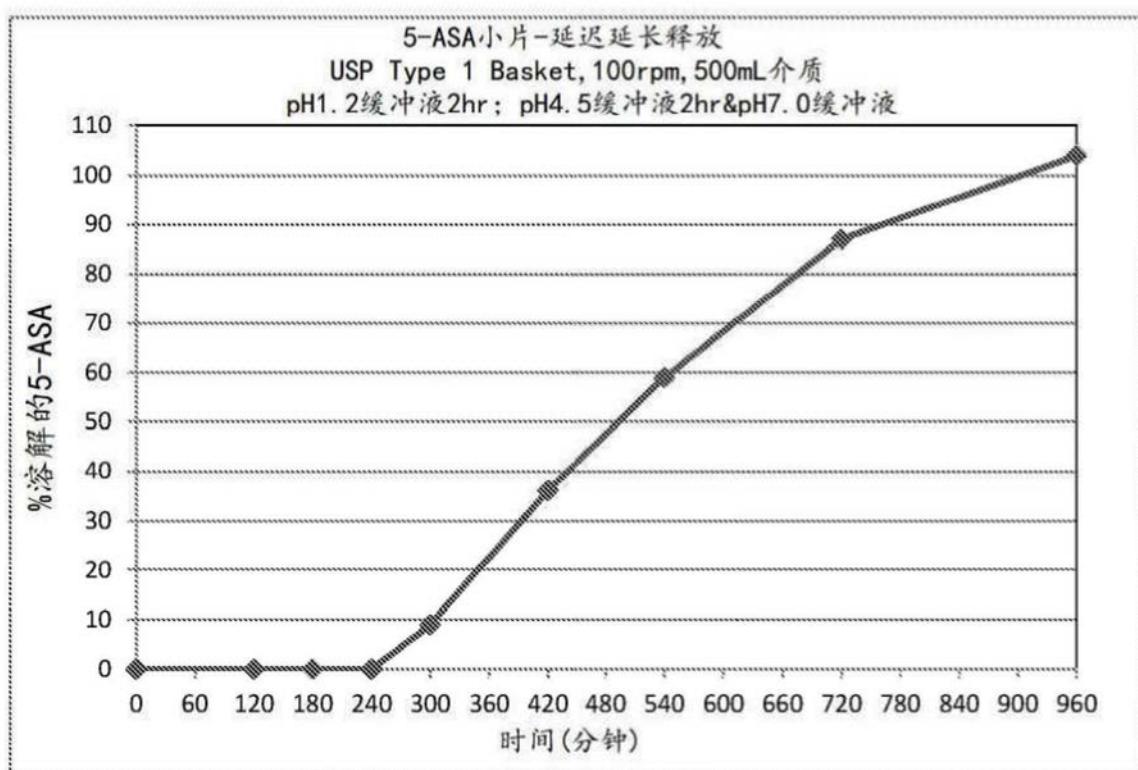


图17

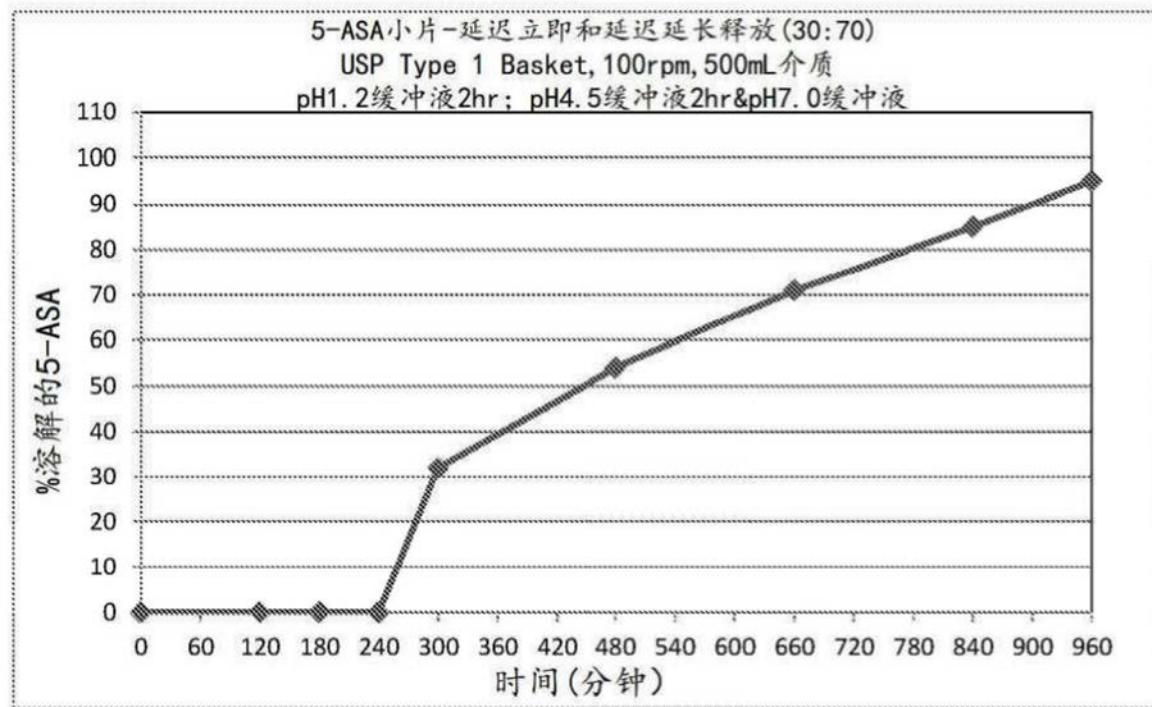


图18

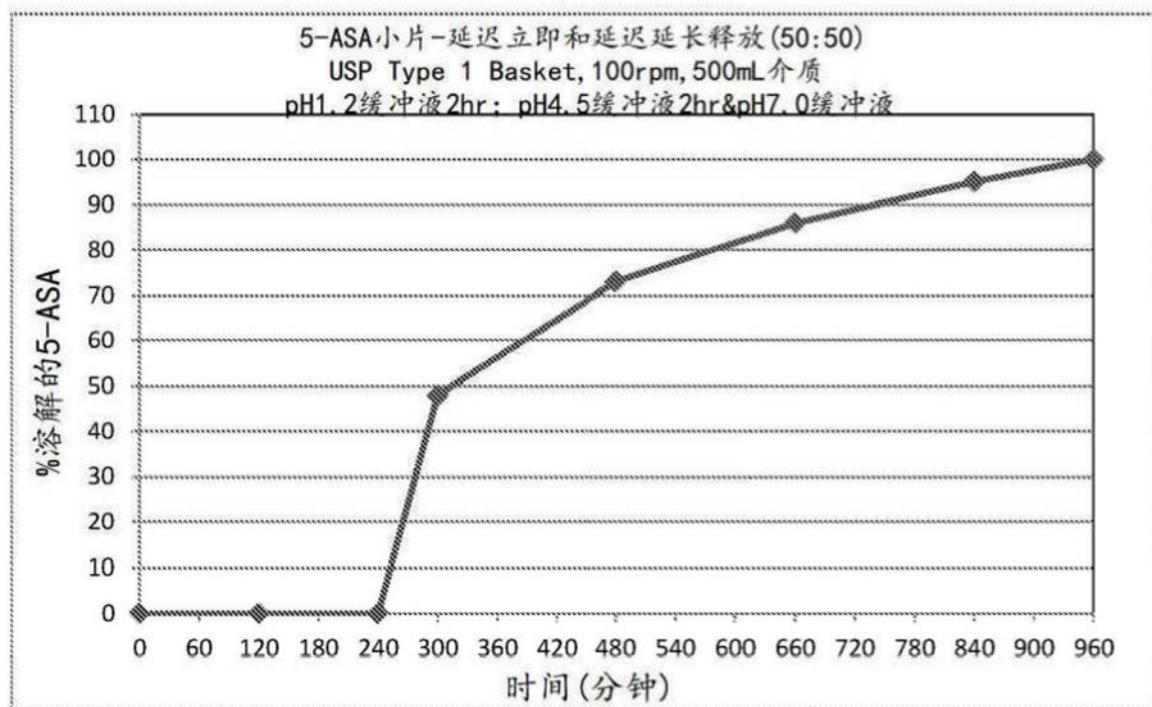


图19

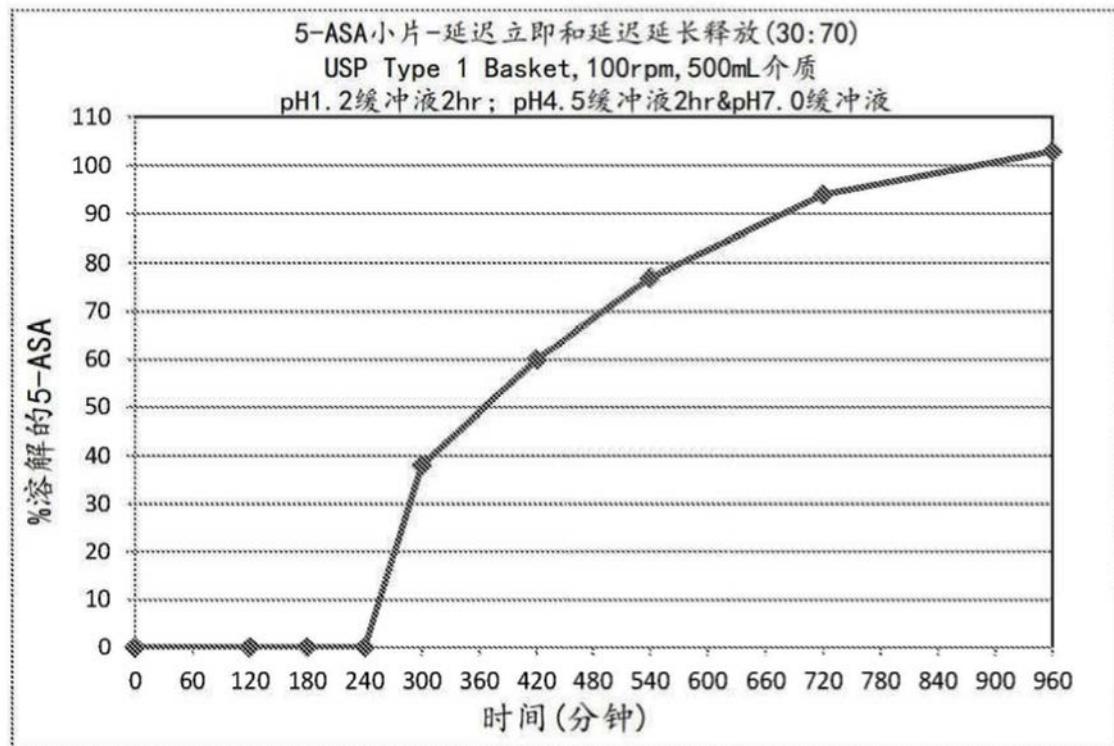


图20

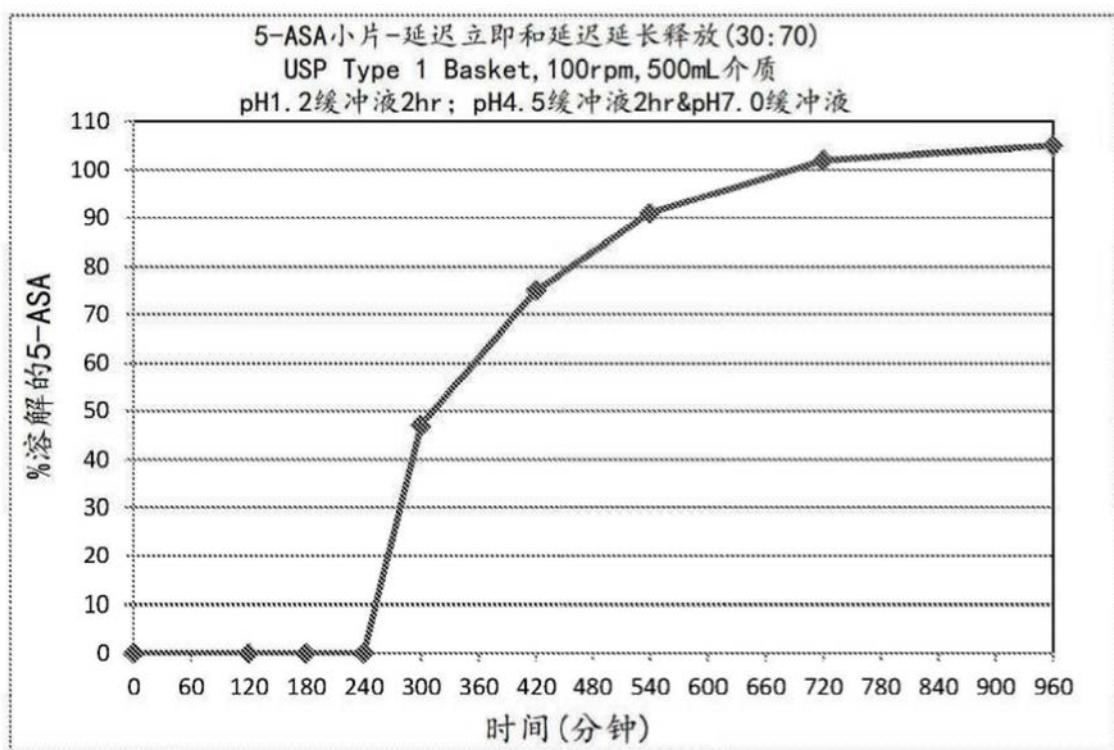


图21