



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 120239602 A

(43) 申请公布日 2025. 07. 01

(21) 申请号 202280101646.1

(22) 申请日 2022.11.22

(30) 优先权数据

63/422,329 2022.11.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.05.06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/050700 2022.11.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/096892 EN 2024.05.10

(71) 申请人 卢莫斯制药公司

地址 美国爱荷华州

(72) 发明人 A·B·帕里克 J·C·麦克韦

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

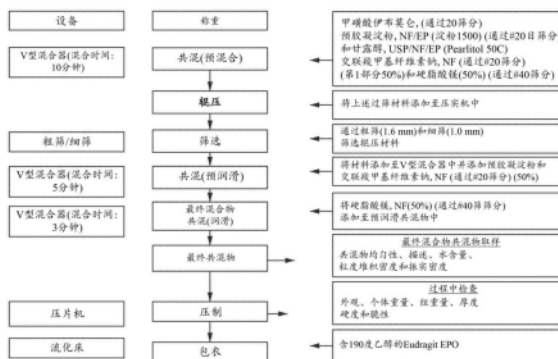
权利要求书5页 说明书22页 附图1页

(54) 发明名称

伊布莫仑的可压实口服制剂

(57) 摘要

本公开涉及包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐的药物固体形式和药物组合物,以及用于向儿科受试者施用治疗生长激素缺乏症的方法。



1. 一种包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐的药物固体形式,其中所述伊布莫仑或其药学上可接受的盐的量大于或等于所述药物固体形式的10重量%,其中所述药物固体形式的重量小于约20mg。

2. 如权利要求1所述的药物固体形式,其中所述伊布莫仑或其药学上可接受的盐的量为所述药物固体形式的约10重量%至约90重量%。

3. 如权利要求1所述的药物固体形式,其中所述伊布莫仑或其药学上可接受的盐的量大于所述药物固体形式的50重量%。

4. 如权利要求1所述的药物固体形式,其中所述伊布莫仑或其药学上可接受的盐的量大于所述药物固体形式的80重量%。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的药物固体形式,其中所述药物固体形式包含含药物颗粒,所述含药物颗粒包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求5所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒具有小于0.6g/cc的堆积密度。

7. 如权利要求5所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒具有小于0.5g/cc的堆积密度。

8. 如权利要求5-7中任一项所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒具有小于0.78g/cc的振实密度。

9. 如权利要求5-7中任一项所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒具有小于0.6g/cc的振实密度。

10. 如权利要求5-9中任一项所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒具有大于约175 μm 的D50。

11. 如权利要求5-9中任一项所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒具有大于约400 μm 的D50。

12. 如权利要求5-11中任一项所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒是压实的含药物颗粒。

13. 如权利要求12所述的药物固体形式,其中所述压实的含药物颗粒的D50是具有相同组成的未压实的药物颗粒的至少约2倍。

14. 如权利要求5-13中任一项所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒包含所述伊布莫仑或其药学上可接受的盐;以及粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。

15. 如权利要求14所述的药物固体形式,其中所述粘合剂的量在约2%w/w至约60%w/w的范围内,所述填充剂的量在约1%w/w至约40%w/w的范围内,所述崩解剂的量在约1%w/w至约5%w/w的范围内,并且所述润滑剂的量在约0.5%w/w至约2%w/w的范围内。

16. 如权利要求14所述的药物固体形式,其中所述粘合剂的量在约2%w/w至约30%w/w的范围内,所述填充剂的量在约1%w/w至约20%w/w的范围内,所述崩解剂的量在约1%w/w至约2%w/w的范围内,并且所述润滑剂的量在约0.5%w/w至约1.5%w/w的范围内。

17. 如权利要求14-16中任一项所述的药物固体形式,其中所述粘合剂是预胶凝淀粉,所述填充剂是甘露醇,所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,并且所述润滑剂是硬脂酸镁。

18. 如权利要求5-17中任一项所述的药物固体形式,其中所述含药物颗粒通过辊压加工。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的药物固体形式,其中所述伊布莫仑是伊布莫仑甲磺酸盐。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的药物固体形式,其中所述药物固体形式是片剂、喷洒剂或珠粒。

21. 如权利要求20所述的药物固体形式,其中所述药物固体形式是片剂。

22. 如权利要求20或21所述的药物固体形式,其中所述药物固体形式或片剂具有小于约3mm的直径。

23. 如权利要求20或21所述的药物固体形式,其中所述片剂具有约2.5mm的直径。

24. 如权利要求20-23中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂是压制片剂。

25. 如权利要求24所述的药物固体形式,其中所述片剂是用通过辊压制备的所述含药物颗粒压制的。

26. 如权利要求20-25中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂不是通过湿法制粒或直接压制制备的。

27. 如权利要求20-26中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂是包衣片剂。

28. 如权利要求27所述的药物固体形式,其中包衣被施加于所述片剂,以基于所述片剂的总重量获得约8重量%至约20重量%的重量增加。

29. 如权利要求27或28所述的药物固体形式,其中所述包衣包含掩味层。

30. 如权利要求27-29中任一项所述的药物固体形式,其中所述包衣包含甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物。

31. 如权利要求27-30中任一项所述的药物固体形式,其中所述包衣包含甲基丙烯酸N,N-二甲基氨基乙酯/甲基丙烯酸酯/甲基丙烯酸丁酯共聚物(Eudragit®E P0)。

32. 如权利要求20-26中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂是未包衣片剂,并且当使用2.5mm片剂工具尺寸压制时具有大于0.7Kp的硬度。

33. 如权利要求20-26中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂是未包衣片剂,并且当使用2.5mm片剂工具尺寸压制时具有大于1.5Kp的硬度。

34. 如权利要求20-26中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂是未包衣片剂,并且当使用2.5mm片剂工具尺寸压制时具有大于3.0Kp的硬度。

35. 如权利要求20-26和32-34中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂是未包衣片剂并且具有小于1%的脆度。

36. 如权利要求20-35中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂还包含粘合剂、崩解剂和润滑剂。

37. 如权利要求36所述的药物固体形式,其中所述粘合剂的量在约1%w/w至约5%的范围内,所述崩解剂的量在约1%w/w至约5%的范围内,并且所述润滑剂的量在约0.5%w/w至约2%的范围内,各自按所述片剂的重量计。

38. 如权利要求36所述的药物固体形式,其中所述粘合剂的量在约2%w/w至约4%的范围内,所述崩解剂的量在约2.5%w/w至约3.5%的范围内,并且所述润滑剂的量在约0.25%w/w至约1.0%的范围内,各自按所述片剂的重量计。

39. 如权利要求36-38中任一项所述的药物固体形式,其中所述粘合剂是预胶凝淀粉,所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,并且所述润滑剂是硬脂酸镁。

40. 如权利要求20-39中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂的重量小于约20mg,所述片剂的脆度小于1%,并且当使用2.5mm片剂工具尺寸压制时,所述片剂具有大于1.5Kp的硬度。

41. 如权利要求40所述的药物固体形式,其中所述伊布莫仑或其药学上可接受的盐的量大于所述片剂的60重量%。

42. 如权利要求40所述的药物固体形式,其中所述伊布莫仑或其药学上可接受的盐的量大于所述片剂的80重量%。

43. 如权利要求40-42中任一项所述的药物固体形式,其中所述片剂还包含粘合剂、崩解剂和润滑剂,并且其中所述粘合剂的量在约1%w/w至约5%的范围内,所述崩解剂的量在约1%w/w至约5%的范围内,并且所述润滑剂的量在约0.5%w/w至约2%的范围内,各自按所述片剂的重量计。

44. 如权利要求43所述的药物固体形式,其中所述粘合剂是预胶凝淀粉,所述填充剂是甘露醇,所述崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,并且所述润滑剂是硬脂酸镁。

45. 一种药物组合物,所述药物组合物包含多于一个权利要求1-44中任一项所述的固体药物形式。

46. 如权利要求45所述的药物组合物,其中所述组合物呈含有多于一个药物片剂的胶囊形式。

47. 如权利要求45或46所述的药物组合物,其中所述组合物呈含有2-12个所述药物片剂的胶囊形式。

48. 一种治疗生长激素缺乏症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用一个或多个权利要求1-44中任一项所述的药物形式,或权利要求45-47中任一项所述的药物组合物。

49. 如权利要求48所述的方法,其中所述受试者是2岁至20岁的人。

50. 如权利要求48所述的方法,其中所述受试者是3岁至13岁的人。

51. 如权利要求48-50中任一项所述的方法,其中一个或多个片剂或组合物每日一次口服施用。

52. 如权利要求51所述的方法,其中每个片剂包含约1mg至约15mg的甲磺酸伊布莫仑、或约3mg至约15mg的甲磺酸伊布莫仑、或约4mg至约6mg的甲磺酸伊布莫仑、或约6mg至约8mg的甲磺酸伊布莫仑、或约9mg至约11mg的甲磺酸伊布莫仑。

53. 如权利要求52所述的方法,其中每个片剂包含约1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、5.5mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、7.5mg、8.0mg、8.5mg、9.0mg、9.5mg、10.0mg、10.5mg、11.0mg、11.5mg、12.0mg、12.5mg、13.0mg、13.5mg、14.0mg、14.5mg或15.0mg的甲磺酸伊布莫仑。

54. 如权利要求48-53中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用多于一个固体药物形式或片剂。

55. 如权利要求54所述的方法,其中将1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个片剂填充在胶囊中用于施用。

56. 如权利要求54所述的方法,其中在一天中向受试者施用多于一个胶囊。

57. 如权利要求54-56中任一项所述的方法,其中每天向受试者施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个片剂。

58. 如权利要求48-53中任一项所述的方法,其中施用于所述受试者的治疗剂量在约0.1mg剂量/kg受试者体重/天至约4.0mg剂量/kg受试者体重/天或约0.6mg剂量/kg受试者体重/天至约3.5mg剂量/kg受试者体重/天的范围内。

59. 如权利要求58所述的方法,其中所述治疗剂量在约0.8mg/kg/天至约3.2mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑的范围内,或者其量为约0.8mg/kg/天、约0.9mg/kg/天、约1.0mg/kg/天、约1.1mg/kg/天、约1.2mg/kg/天、约1.3mg/kg/天、约1.4mg/kg/天、约1.5mg/kg/天、约1.6mg/kg/天、约1.7mg/kg/天、约1.8mg/kg/天、约1.9mg/kg/天、约2.0mg/kg/天、约2.1mg/kg/天、约2.2mg/kg/天、约2.3mg/kg/天、约2.4mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、2.6mg/kg/天、约2.7mg/kg/天、约2.8mg/kg/天、约2.9mg/kg/天、约3.0mg/kg/天、约3.1mg/kg/天或约3.2mg/kg/天。

60. 如权利要求48-59中任一项所述的方法,其中施用于受试者的甲磺酸伊布莫仑的总每日剂量在约8mg至约120mg、约10mg至约100mg、约20mg至约75mg、约30mg至约60mg和约40mg至约50mg的范围内。

61. 一种用于治疗具有足够GH分泌潜力的受试者中与生长激素(GH)分泌的异常减少相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用一个或多个权利要求1-44中任一项所述的药物形式,或权利要求45-47中任一项所述的药物组合物。

62. 如权利要求61所述的方法,其中治疗所述疾病或疾患包括增加所述受试者的内源性GH分泌。

63. 如权利要求61或62所述的方法,其中所述疾病或疾患是特纳综合征、儿童慢性肾病(PCKD)、普瑞德-威利综合征(PWS)、脂肪代谢障碍(例如,HIV脂肪代谢障碍)、肌肉消耗性疾病、小于胎龄儿(SGA)、特发性身材矮小症(ISS)、含身材矮小同源盒基因(SHOX)缺乏症、努南综合征、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

64. 如权利要求63所述的方法,其中所述肌肉消耗性疾病是肌肉减少症、恶病质、下丘脑性闭经或运动相对能量缺乏(RED-S)综合征。

65. 如权利要求61-64中任一项所述的方法,其中所述受试者是2岁至20岁的人。

66. 如权利要求61-64中任一项所述的方法,其中所述受试者是3岁至13岁的人。

67. 如权利要求61-66中任一项所述的方法,其中一个或多个片剂或组合物每日一次口服施用。

68. 如权利要求67所述的方法,其中每个片剂包含约1mg至约15mg的甲磺酸伊布莫仑、或约3mg至约15mg的甲磺酸伊布莫仑、或约4mg至约6mg的甲磺酸伊布莫仑、或约6mg至约8mg的甲磺酸伊布莫仑、或约9mg至约11mg的甲磺酸伊布莫仑。

69. 如权利要求68所述的方法,其中每个片剂包含约1.0mg、1.5mg、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5.0mg、5.5mg、6.0mg、6.5mg、7.0mg、7.5mg、8.0mg、8.5mg、9.0mg、9.5mg、10.0mg、10.5mg、11.0mg、11.5mg、12.0mg、12.5mg、13.0mg、13.5mg、14.0mg、14.5mg或15.0mg的甲磺酸伊布莫仑。

70. 如权利要求61-69中任一项所述的方法,其中向所述受试者施用多于一个固体药物形式或片剂。

71. 如权利要求70所述的方法,其中将1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个片剂填充在胶囊中用于施用。

72. 如权利要求70所述的方法,其中在一天中向受试者施用多于一个胶囊。

73. 如权利要求70-72中任一项所述的方法,其中每天向受试者施用1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个片剂。

74. 如权利要求61-69中任一项所述的方法,其中施用于所述受试者的治疗剂量在约0.1mg剂量/kg受试者体重/天至约4.0mg剂量/kg受试者体重/天或约0.6mg剂量/kg受试者体重/天至约3.5mg剂量/kg受试者体重/天的范围内。

75. 如权利要求74所述的方法,其中所述治疗剂量在约0.8mg/kg/天至约3.2mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑的范围内,或者其量为约0.8mg/kg/天、约0.9mg/kg/天、约1.0mg/kg/天、约1.1mg/kg/天、约1.2mg/kg/天、约1.3mg/kg/天、约1.4mg/kg/天、约1.5mg/kg/天、约1.6mg/kg/天、约1.7mg/kg/天、约1.8mg/kg/天、约1.9mg/kg/天、约2.0mg/kg/天、约2.1mg/kg/天、约2.2mg/kg/天、约2.3mg/kg/天、约2.4mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、2.6mg/kg/天、约2.7mg/kg/天、约2.8mg/kg/天、约2.9mg/kg/天、约3.0mg/kg/天、约3.1mg/kg/天或约3.2mg/kg/天。

76. 如权利要求61-75中任一项所述的方法,其中施用于受试者的甲磺酸伊布莫仑的总每日剂量在约8mg至约120mg、约10mg至约100mg、约20mg至约75mg、约30mg至约60mg和约40mg至约50mg的范围内。

77. 一种药盒,所述药盒包含一个或多个药物固体形式和/或一个或多个权利要求1-47所述的药物组合物。

78. 如权利要求77所述的药盒,其中所述药盒在所述药物固体形式或药物组合物中提供不同剂量。

79. 如权利要求78所述的药盒,其中所述药盒包括片剂,所述片剂具有在约2mg至约6mg、约6mg至约8mg和/或约9mg至约11mg范围内的甲磺酸伊布莫仑剂量。

80. 如权利要求79所述的药盒,其中所述药盒包含胶囊,所述胶囊包含一个或多个片剂,所述片剂具有在约4mg至约6mg、约6mg至约8mg和/或约9mg至约11mg范围内的甲磺酸伊布莫仑剂量。

81. 如权利要求80所述的药盒,其中至少一个胶囊包含1-6个甲磺酸伊布莫仑的剂量在约4mg至约6mg范围内的片剂;和/或至少一个胶囊具有3-12个甲磺酸伊布莫仑的剂量在约6mg至约8mg范围内的片剂;和/或至少一个胶囊具有3-10个甲磺酸伊布莫仑的剂量在约9mg至约11mg范围内的片剂。

伊布莫仑的可压实口服制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2022年11月3日提交的美国临时申请第63/422,329号的权益和优先权,所述美国临时申请通过引用以其整体并入本文。

技术背景

[0003] 生长激素缺乏症(GHD)导致儿童身材矮小(-2SD实际年龄的身高)是全世界范围内的病症。目前对患有身材矮小的生长激素缺乏症儿童的治疗通常从儿童期诊断到达到最终身高持续多年。通常,需要1年或更长时间的治疗来在治疗中建立新的生长轨迹。此后,通常需要治疗10年或更长时间以达到这些儿童的最佳成年身高。此外,由于GH缺乏症的潜在病因以及治疗开始时追赶性生长的模式和速率的差异,从新诊断的儿童中的6个月治疗评估获得的结果可能存在很大差异。患有GHD的儿童通常通过每天皮下注射GH来进行治疗,这可能是痛苦的、不方便的,并且在一些儿童(特别是年幼的儿童)中造成困扰。

[0004] 因此,开发非注射疗法(例如,每天一次的口服治疗)对于治疗儿童GHD有效,在治疗的简易性、患者的方便性和长期坚持性方面将是有益的。因此,就治疗的简易性、患者便利性和长期坚持性而言,开发有效治疗儿童GHD的非基于注射的疗法(例如每天一次口服治疗)将是有益的。

[0005] 本公开解决了这些和其他未满足的需求。

发明内容

[0006] 在一些方面,本公开提供了一种包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐的药物固体形式,其中伊布莫仑或其药学上可接受的盐的量大于所述药物固体形式的10重量%,其中所述药物固体形式的重量小于约20mg。

[0007] 在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐是甲磺酸伊布莫仑。

[0008] 在一些实施方案中,药物固体形式是片剂、微型片剂、喷洒剂或珠粒。

[0009] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含多于一个本文公开的药物固体形式。

[0010] 在一些实施方案中,组合物呈胶囊形式,所述胶囊含有1至12个本文公开的片剂。在一些实施方案中,片剂是微型片剂。在一些实施方案中,片剂是微型片剂,其具有小于3mm的直径。

[0011] 在一些实施方案中,本公开还提供了治疗生长激素缺乏症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用一个或多个本文公开的药物形式或本文公开的药物组合物。

[0012] 在一些实施方案中,受试者是2至20岁的人类儿童。

附图说明

[0013] 图1提供概述用于制造包含甲磺酸伊布莫仑的本公开的药物片剂的方法的流程图。

具体实施方式

[0014] 定义

[0015] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有本公开领域的技术人员通常所理解的含义。以下参考文献为本领域技术人员提供用于本公开中的许多术语的一般定义:Singleton等人,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology(第2版1994);The Cambridge Dictionary of Science and Technology(Walker编辑,1988);The Glossary of Genetics,第5版,R.Rieger等人(编辑),Springer Verlag(1991);以及Hale和Marham,The Harper Collins Dictionary of Biology(1991)。除非另外指明,否则如本文所用,以下术语具有下文赋予它们的含义。

[0016] 如本文所用,如本说明书和权利要求书中所用的动词“包含”及其词形变化以其非限制性含义使用,意指包括所述词之后的项目,但不排除未明确提及的项目。本公开可合适地“包含”权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂、“由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”或“基本上由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”。

[0017] 除非明确规定或从上下文显而易见,否则如本文所用,术语“或”被理解为包括在内。除非明确规定或从上下文显而易见,否则如本文所用,术语“一个/种(a/an)”和“所述(the)”被理解为单数的或复数的。

[0018] 在整个本说明书中,术语“约”和/或“大约”可与数值和/或范围结合使用。术语“约”被理解为意指接近所述值的那些值。此外,应基于本文提供的术语“约”的定义来理解短语“小于约[一个值]”或“大于约[一个值]”。术语“约”和“大约”可互换使用。

[0019] 如本文所用,“D90”是指如通过筛分分析测定的粒径的90%值,即通过在用特定筛目尺寸的筛网进行筛分过程期间保留在网筛上的药物粒子的百分比。例如,如果D90=100 μ m,则在筛分过程期间90%的药物粒子保留在100 μ m网筛上。类似地,“D80”是指粒径的80%值,“D70”是指粒径的70%值,“D60”是指粒径的60%值,“D50”是指粒径的50%值,“D40”是指粒径的40%值,“D30”是指粒径的30%值,“D20”是指粒径的20%值,并且“D10”是指粒径的10%值。

[0020] 如本文所用,“基本上(substantially)”或“基本上(substantial)”是指作用、特征、特性、状态、结构、物质或结果的完全或几乎完全的范围或程度。例如,“基本上”封闭的对象将意味着该对象是完全封闭的或几乎完全封闭的。在一些情况下,偏离绝对完全性的确切允许程度可取决于具体的背景。然而,一般来说,完全的接近度将是具有如同与获得绝对和全部完成相同的总体结果。当用于否定性含义时,“基本上”的使用同样适用,是指完全或几乎完全缺乏作用、特征、特性、状态、结构、物质或结果。例如,“基本上不含”其他活性剂的组合物或者完全没有其他活性剂,或者几乎是完全没有其他活性剂,而效果与如同其完全没有其他活性剂相同。换言之,“基本上不含”某种成分或要素或另一种活性剂的组合物可仍然含有这种物质,只要其没有可测量的效果即可。

[0021] 术语“治疗”意指缓解、减弱、延迟、减轻、逆转、改善或控制受试者的疾患的至少一种症状中的一者或多者。术语“治疗”还可意指遏制、延迟发作(即在疾患的临床表现之前的时段)或降低疾患发展或恶化的风险中的一者或多者。

[0022] 应用于剂量或量的术语“治疗有效的”是指在向有需要的受试者(例如,人类儿童)施用后足以产生所需的临床益处的化合物或药物制剂的量。

[0023] 如本文所用,“青春期前”是指女童骨龄<8岁且男童骨龄<9岁的儿童。骨龄可以使用众所周知的方法,如Greulich和Pyle的图谱匹配方法或Tanner和Whitehouse的积分系统确定。骨龄的其他实例包括女性<7岁并且男性<8岁。

[0024] 如本文所用,“围青春期”是指已经开始经历青春期的儿童,其通过坦纳分期(Tanner staging)进行临床评估。坦纳阶段1是青春期前,此后直至青春期完成(坦纳阶段4)被视为围青春期。

[0025] 如本文所用,“身材矮小”是指儿童的身高低于他/她的实际年龄的2.3百分位数(约-2SD实际年龄的身高)。其他实例包括低于他/她的实际年龄的第5、第4、第3、第2和第1百分位数。

[0026] 如本文所用,“生长迟缓”或“身高增长速率缓慢”是指如在至少6个月的时间内记录的身高增长速度低于年龄和性别的第25百分位数。其他实例包括如在至少6个月的时间内记录的低于年龄和性别的第24、第23、第22、第21、第20、第19、第18、第17、第16、第15、第14、第13、第12、第11、第10、第9、第8、第7、第6、第5、第4、第3、第2和第1百分位数。

[0027] 如本文所用,“足够的GH分泌潜力”是指如果受试者满足以下条件,则认为患者具有足够的GH分泌潜力:

[0028] ○ (i) 响应于标准激发测试具有<10 μ g/L(或<7 μ g/L)的峰值GH;并且

[0029] ○ (ii) 响应于单剂量的甲磺酸伊布莫仑(例如,0.8mg/kg)具有 \geq 5 μ g/L的峰值血清GH。

[0030] 如本文所用,“与rhGH相比相等的生长潜力”是指如果受试者满足以下条件,则认为患者具有与长期皮下注射rhGH相比相等的生长潜力(与rhGH相比相等的生长潜力):

[0031] ○ (i) 响应于单剂量的甲磺酸伊布莫仑(例如,0.8mg/kg)具有 \geq 5 μ g/L的峰值血清GH;并且

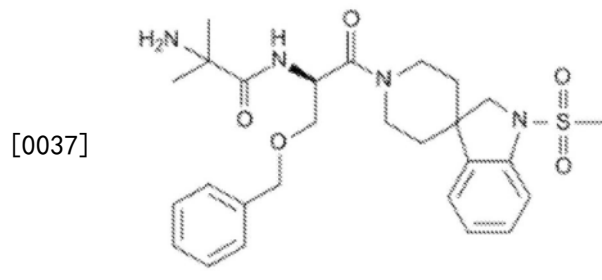
[0032] ○ (ii) 具有>30 μ g/L的基线血清IGF-I。

[0033] 除非另外指示,否则本文提到的所有重量百分比(即,“重量%”和“wt.%”和“w/w”)是相对于固体药物形式或药物组合物的总重量测量的。

[0034] 药物固体形式

[0035] 在一些实施方案中,本公开提供了包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐的药物固体形式,其中伊布莫仑或其药学上可接受的盐的量大于所述药物固体形式的10重量%,其中所述药物固体形式的重量小于约20mg。

[0036] 伊布莫仑是生长激素释放肽(ghrelin)的非肽激动剂和生长激素促分泌素,其具有以下结构:



[0038] 并且化学名称为:N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲烷-磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-1'-基)羰基]-2-(苯基-甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺。

[0039] 伊布莫仑的甲磺酸盐, N-[1(R)-[(1,2-二氢-1-甲磺酰基螺[3H-吡啶-3,4'-哌啶]-基)羰基]-2-(苯基甲氧基)乙基]-2-氨基-2-甲基丙酰胺甲磺酸盐, 被称为MK-0677和LUM-201, 并且已在多项临床研究中进行了评价。

[0040] 在一些实施方案中, 本公开的药物固体形式包含按药物固体形式的重量计大于10%、大于12.5%、大于15%、大于17.5%、大于20%、大于22.5%、大于25%、大于27.5%、大于30%、大于32.5%、大于35%、大于37.5%、大于40%、大于42.5%、大于45%、大于47.5%、大于50%、大于52.5%、大于55%、大于57.5%、大于60%、大于62.5%、大于65%、大于67.5%、大于70%、大于72.5%、大于75%、大于77.5%、大于80%、大于82.5%、大于85%、大于87.5%、大于90%、大于92.5%或大于95%的量的伊布莫仑或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的10重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的20重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的30重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的40重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的50重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的60重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的70重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的80重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的85重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于或等于药物固体形式的90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约10重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约15重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约20重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约25重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约30重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约35重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约40重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约45重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约50重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约55重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约60重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约65重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约70重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约75重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约80重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中, 伊

布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约85重量%至约90重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约50重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约55重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约60重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约65重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约70重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约75重量%至约80重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约30重量%至约50重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约35重量%至约50重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约40重量%至约50重量%的量存在。在一些实施方案中,伊布莫仑或其药学上可接受的盐以药物固体形式的约45重量%至约50重量%的量存在。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是伊布莫仑的甲磺酸盐。

[0041] 在一些实施方案中,本公开的药物固体形式的重量小于约20mg、小于约19mg、小于约18mg、小于约17mg、小于约16mg、小于约15mg、小于约14mg、小于约13mg、小于约12mg、小于约11mg、小于约10mg、小于约9mg、小于约8mg、小于约7mg、小于约6mg、小于约5mg、小于4mg、小于3mg或小于2mg。在另一个实施方案中,本公开的药物固体形式的重量在约1.0mg至约20mg的范围内,在约2mg至约17mg的范围内。在一些实施方案中,本公开的药物固体形式的重量小于约19mg。在一些实施方案中,本公开的药物固体形式的重量小于约18mg。在一些实施方案中,本公开的药物固体形式具有约5mg至约20mg,例如约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg或约20mg的重量。在一些实施方案中,药物固体形式是重量约12mg至约20mg的片剂。在一些实施方案中,药物固体形式是重量约12mg至约18mg的片剂。

[0042] 在另一个实施方案中,每种固体形式、片剂、微型片剂等包含不同剂量的伊布莫仑或其药学上可接受的盐。在具体实施方案中,伊布莫仑是甲磺酸伊布莫仑。

[0043] 在具体实施方案中,片剂或微型片剂包含约1至约20mg的甲磺酸伊布莫仑,例如0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg或22mg,包括其间的所有值和子范围。在一些实施方案中,片剂或微型片剂包含约4至约15mg的甲磺酸伊布莫仑,例如3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、12.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg、15mg或15.5mg,包括其间的所有值和子范围。在一些实施方案中,具有50重量%载药量的片剂或微型片剂包含约4.7mg的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,具有70重量%载药量的片剂或微型片剂包含约7.11mg的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,具有85重量%载药量的片剂或微型片剂包含约10.36mg的甲磺酸伊布莫仑。

[0044] 本公开的药物固体形式可以是本领域已知的任何合适的形式。在一些实施方案中,药物固体形式可以根据需要设计成任何形状,包括片剂、喷洒剂或珠粒。在一些实施方案中,药物固体形式是片剂。在一些实施方案中,片剂是微型片剂。在一些实施方案中,片剂

或微型片剂不是通过湿法制粒制备的。在一些实施方案中,固体形式或微型片剂是通过在药物粒子上使用辊压制备的。在一些实施方案中,药物固体形式是珠粒或多个珠粒。在一些实施方案中,药物固体形式可通过与软食物(例如,苹果酱、布丁、酸奶等)混合而口服施用。

[0045] 在一个具体实施方案中,固体形式是在辊压后制备的,并且被压制成微型片剂形式。微型片剂形式然后可以被进一步掺入到另外的剂型(如胶囊)中,或者根据受试者所需的药物剂量作为一个或多个微型片剂直接施用于受试者。

[0046] 在一些实施方案中,药物固体形式是直径小于或等于约5mm,例如约4.5mm或更小、约4mm或更小、约3.5mm或更小、约3.0mm或更小、约2.5mm或更小或约2mm的片剂。在一些实施方案中,片剂具有在约1mm至约5mm,例如约1mm、约1.5mm、约2mm、约2.1mm、约2.2mm、约2.3mm、约2.4mm、约2.5mm、约2.6mm、约2.7mm、约2.8mm、约2.9mm、约3.0mm、约3.1mm、约3.2mm、约3.3mm、约3.4mm、约3.5mm、约3.6mm、约3.7mm、约3.8mm、约3.9mm、约4.0mm、约4.1mm、约4.2mm、约4.3mm、约4.4mm、约4.5mm、约4.6mm、约4.7mm、约4.8mm和约4.9mm范围(包括其间的所有值和子范围)内的直径。在一些实施方案中,片剂具有小于约3mm的直径,并且被称为微型片剂。在一些实施方案中,片剂具有小于约2.5mm的直径,并且被称为微型片剂。在一些实施方案中,微型片剂具有在约2mm至约3mm范围内的直径。在一些实施方案中,微型片剂具有2mm的直径。在一些实施方案中,微型片剂具有2.5mm的直径。在一些实施方案中,微型片剂具有2mm的直径。本文公开的片剂和微型片剂可具有对本领域技术人员而言方便的任何形状,例如球形、圆形、椭圆形和三角形。在一些实施方案中,片剂是圆形、椭圆形或三角形的。在一些实施方案中,片剂是圆形的。在一些实施方案中,片剂是圆形且凸形的。在一些实施方案中,片剂是圆形且凹形的。

[0047] 在一些实施方案中,本文公开的片剂是压制片剂,其可通过压片机(旋转式或单冲式)或本领域已知的任何其他技术压制而成。在一些实施方案中,片剂包含本文公开的含药物颗粒。在一些实施方案中,压制片剂包含含药物颗粒和一种或多种颗粒外药物赋形剂。在一些实施方案中,压制片剂包含含药物颗粒和颗粒外粘合剂、崩解剂和润滑剂。在一些实施方案中,压制片剂包含含药物颗粒和颗粒外崩解剂、润滑剂和任选的粘合剂。在一些实施方案中,片剂由通过辊压加工的本文公开的含药物颗粒和颗粒外粘合剂、崩解剂和/或润滑剂一起压制而成。

[0048] 在一些实施方案中,一种或多种颗粒外药物赋形剂包括粘合剂、崩解剂和润滑剂。在一些实施方案中,粘合剂的量在约1%w/w至约5%w/w的范围内,崩解剂的量在约1%w/w至约5%w/w的范围内,并且润滑剂的量在约0.5%w/w至约2%w/w的范围内,各自按片剂的重量计。在一些实施方案中,粘合剂的量在约2%w/w至约4%w/w的范围内,崩解剂的量在约2.5%w/w至约3.5%w/w的范围内,并且润滑剂的量在约0.25%w/w至约1.0%w/w的范围内,各自按片剂的重量计。

[0049] 用于颗粒外材料的适合粘合剂包括但不限于淀粉(包括玉米淀粉和预胶凝淀粉)、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖和乳糖)、聚乙二醇、聚乙烯醇、蜡以及天然和合成树胶,例如阿拉伯胶海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素等)和Veegum,以及它们的组合。聚乙烯吡咯烷酮的实例包括聚维酮、共聚维酮和交联聚维酮。在一些实施方案中,粘合剂是预胶凝淀粉。

[0050] 用于颗粒外材料的适合崩解剂包括但不限于淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶或交联聚合物(例如,交联聚乙烯吡咯烷酮)。适合崩解剂的其他非限制性实例包括乳糖、白糖、淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、轻质硅酸酐、低取代的羟丙基纤维素等。在一些实施方案中,一种或多种崩解剂是轻度交联的聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉蜀黍淀粉和改性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠,或它们的组合和混合物。在一些实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0051] 用于颗粒外材料的适合润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、胶体二氧化硅等。在一些实施方案中,润滑剂包括硬脂酸和/或硬脂酸盐,例如硬脂酸镁。在一些实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁。

[0052] 在一些实施方案中,粘合剂是预胶凝淀粉,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,并且润滑剂是硬脂酸镁。

[0053] 在一些实施方案中,本公开提供了一种药物片剂(例如,压制药物片剂或压制药物微型片剂),所述药物片剂包含含药物颗粒,所述含药物颗粒包含约10重量%至约90重量%的甲磺酸伊布莫仑、约2重量%至约50重量%的粘合剂;约1重量%至约35重量%的填充剂、约0.5重量%至约5重量%的崩解剂和约0.1重量%至约1重量%的润滑剂;其中当使用具有小于3mm工具的压片机压制时,所述片剂具有小于1%的脆度和大于约0.7Kp的硬度。

[0054] 在一些实施方案中,粘合剂是预胶凝淀粉,填充剂是甘露醇,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,并且润滑剂是硬脂酸镁。

[0055] 在一些实施方案中,本公开提供了具有根据下表的含10%至90%载药量(DL)的组成的片剂:

	10% 载药量	20% 载药量	30% 载药量	50% 载药量	70% 载药量	85% 载药量	90% 载药量
颗粒内组分							
LUM-201 药物物质(盐)	10.00	20	30	50	70	85	90
预胶凝淀粉, NF/EP (淀粉1500)	49.08	43.08	37.08	25.08	13.08	4.08	3.00
甘露醇(Mannogem EZ喷雾)	32.72	28.72	24.72	16.72	8.72	2.72	2.00
交联羧甲基纤维素钠, NF (Ac-Di-Sol)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
硬脂酸镁, NF [植物来源]	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
颗粒外组分							
预胶凝淀粉, NF/EP (淀粉1500)	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	3.20	N/A
交联羧甲基纤维素钠NF (Ac-Di-Sol)	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
硬脂酸镁, NF [植物来源]	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50
粒料总重量	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
包衣							
Eudragit E PO	20.00	20.00	20.00	20.00	15.38	15.38	20
滑石	N/A	N/A	N/A	N/A	4.62	4.62	N/A
乙醇190*	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
包衣粒料总重量	120.00	120.00	120.00	120.00	120.00	120.00	120.00

[0056] *在加工过程中去除,在最终产品中未发现

[0058] 片剂应具有足够的硬度和低脆度,以确保片剂在包装、运输和最终使用时的强度和结构完整性。然而,当压制小片剂和微型片剂(例如,直径小于5mm的那些片剂)时,尤其是当所压制的含药物颗粒包含高载药量水平(例如, ≥ 50 重量%的伊布莫仑甲磺酸)时,保持足够的硬度和脆度可能具有挑战性。如本文所述,出人意料地发现与未压实颗粒相比,即使载药量水平超过50重量%,含药物颗粒的辊压共混物也表现出了大颗粒(例如,保留在40、60和80目筛网上的颗粒)的比例增加,共混物致密化增加,并且流动性改善。这些令人惊讶和出人意料特性使得,当将含药物颗粒的辊压共混物压制成小片剂和微型片剂(包含约

10重量%至约90重量%甲磺酸伊布莫仑)时,所述辊压共混物提供足够的硬度和低脆度。

[0059] 制备小片剂和微型片剂的能力对于改善依从性和提供灵活的给药方案以治疗如本文公开的2至20岁的儿童而言是重要的。

[0060] 在一些实施方案中,本文公开的片剂在以小于或等于25kN、小于或等于20kN、小于或等于15kN或小于或等于10kN的压片力(compression force)压制时具有大于0.7Kp的硬度。在一些实施方案中,片剂在以小于或等于25kN、小于或等于20kN、小于或等于15kN或小于或等于10kN的压片力压制时具有大于1.5Kp的硬度。在一些实施方案中,片剂在以小于或等于25kN、小于或等于20kN、小于或等于15kN或小于或等于10kN的压片力压制时具有大于3.0Kp的硬度。在一些实施方案中,片剂具有约0.5kP至约6kP,例如约0.5kP、约1kP、约1.5kP、约2kP、约2.5kP、约3kP、约3.5kP、约4kP、约4.5kP、约5kP、约5.5kP或约6kP(包括其间的所有值和子范围)的硬度。在一些实施方案中,片剂中的载药量是片剂的约70重量%至约90重量%,并且当通过2.5mm压片工具制备时,所述片剂具有约3.2kP至约5.5kP的硬度。在一些实施方案中,片剂中的载药量是片剂的约90重量%,并且当通过2.5mm压片工具制备时,所述片剂具有约4.5kP至约5.5kP的硬度。在一些实施方案中,片剂中的载药量是片剂的约70重量%,并且当通过2.5mm压片工具制备时,所述片剂具有约3.2kP至约4.2kP的硬度。在一些实施方案中,片剂中的载药量是片剂的约50重量%,并且当通过2.5mm压片工具制备时,所述片剂具有约1.5kP至约2.5kP的硬度。在一些实施方案中,片剂中的载药量是片剂的约30重量%,并且当通过2.5mm压片工具制备时,所述片剂具有约1.0kP至约2.0kP的硬度。在一些实施方案中,压片力小于或等于20kN、19kN、18kN、17kN、16kN、15kN、14kN、13kN、12kN、11kN或10kN,包括其间的所有值和子范围。在一些实施方案中,使用压片机进行压制。

[0061] 在一些实施方案中,本文公开的片剂具有小于约1%、小于约0.9%、小于约0.8%、小于约0.7%、小于约0.6%、小于约0.5%、小于约0.3%或小于约0.20%的脆度。在一些实施方案中,片剂具有小于约1%的脆度。在一些实施方案中,片剂具有小于约0.75%的脆度。在一些实施方案中,片剂具有小于约0.5%的脆度。在一些实施方案中,片剂具有小于约0.3%的脆度。

[0062] 本公开的药物片剂(例如,微型片剂)可以是未包衣的或用一层或多层包衣进行包衣。在一些实施方案中,包衣包含Eudragit[®]E P0、Eudragit[®]E 100、Eudragit[®]E 12,5或Opadry[®] amb II。在一些实施方案中,包衣包含Opadry[®] amb II薄膜包衣,其是不含聚乙二醇(PEG)的基于聚乙烯醇(PVA)的包衣。在一些实施方案中,包衣包含Eudragit[®]E P0,其是包含甲基丙烯酸N,N-二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸酯和甲基丙烯酸丁酯单体的功能性共聚物。在一些实施方案中,施加于片剂或微型片剂的包衣包含甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物。在一些实施方案中,包衣是掩味层。在一些实施方案中,包衣被施加于片剂,以基于药物固体形式的总重量(干聚合物重量)获得约1%至约30%,例如约1%、约2%、约3%、约4%、约5%、约6%、约7%、约8%、约9%、约10%、约11%、约12%、约13%、约14%、约15%、约16%、约17%、约18%、约19%、约20%、约21%、约22%、约23%、约24%、约25%、约26%、约27%、约28%、约29%或约30%(包括其间的所有值和子范围)的重量增加。在一些实施方案中,包衣被施加于片剂,以基于药物固体形式的总重量获得约5%至约25%的重量增加。在一些实施方案中,包衣被施加于片剂上,以基于药物固体形式的总重量获得约8%至约

20%，例如约8%、约10%、约12%、约16%或约20%（包括其间的所有值和子范围）的重量增加。在一些实施方案中，包衣被施加于片剂，以基于药物固体形式的总重量获得约8%的重量增加。在一些实施方案中，包衣被施加于片剂，以基于药物固体形式的总重量获得约10%的重量增加。在一些实施方案中，包衣被施加于片剂，以基于药物固体形式的总重量获得约12%的重量增加。在一些实施方案中，包衣被施加于片剂，以基于药物固体形式的总重量获得约16%的重量增加。在一些实施方案中，包衣被施加于片剂，以基于药物固体形式的总重量获得约20%的重量增加。包衣可通过本领域中任何已知的方法施加，包括通过将一种或多种聚合物喷涂在上述片剂或微型片剂的顶部。在一些实施方案中，使用流化床包衣机或在改进的包衣锅中施加包衣。

[0063] 在一些实施方案中，本公开的含药物颗粒或药物粒子。在一些实施方案中，药物固体形式是包含如下文所述的含药物颗粒或药物粒子的片剂。在一些实施方案中，片剂是包含如下文所述的含药物颗粒或药物粒子的微型片剂。在一些实施方案中，片剂或微型片剂不是通过湿法制粒或直接压制制备的。在一些实施方案中，固体形式或微型片剂是通过在如下文所述的药物粒子或含药物颗粒上使用辊压制备的。

[0064] 本公开的含药物颗粒

[0065] 在一些实施方案中，本文公开的含药物颗粒或药物粒子。在一些实施方案中，含药物颗粒包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，含药物颗粒包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐和一种或多种本文公开的赋形剂。在一些实施方案中，含药物颗粒包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐；以及粘合剂、填充剂、崩解剂和/或润滑剂。在一些实施方案中，伊布莫仑盐是甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中，含药物颗粒是辊压含药物颗粒。

[0066] 在一些实施方案中，本公开的含药物颗粒具有小于1g/cc、小于0.9g/cc、小于0.8g/cc、小于0.7g/cc、小于0.6g/cc或小于0.5g/cc（包括其间的所有值和子范围）的堆积密度。在一些实施方案中，含药物颗粒具有小于0.6g/cc的堆积密度。在一些实施方案中，含药物颗粒具有小于0.5g/cc的堆积密度。

[0067] 在一些实施方案中，本公开的含药物颗粒具有小于1g/cc、小于0.90g/cc、小于0.8g/cc、小于0.75g/cc、小于0.7g/cc、小于0.65g/cc或小于0.6g/cc（包括其间的所有值和子范围）的振实密度。在一些实施方案中，含药物颗粒具有小于0.75g/cc的振实密度。在一些实施方案中，含药物颗粒具有小于0.6g/cc的振实密度。

[0068] 在一些实施方案中，本公开的含药物颗粒具有小于约0.6g/cc的堆积密度和小于约0.75g/cc的振实密度。在一些实施方案中，本公开的含药物颗粒具有小于约0.5g/cc的堆积密度和小于约0.6g/cc的振实密度。

[0069] 含药物颗粒的流动特征可通过计算豪泽比 (Hausser ratio) 来进行估计，如本文所用，豪泽比是振实密度与堆积密度的比率。在一些实施方案中，辊压含药物颗粒具有约1.0至约1.4的豪泽比。在一些实施方案中，辊压含药物颗粒具有约1.15至约1.4的豪泽比。在一些实施方案中，辊压含药物颗粒具有约1.0至约1.25的豪泽比。在一些实施方案中，辊压含药物颗粒具有约1.0至约1.2的豪泽比。在一些实施方案中，例如，当甲磺酸伊布莫仑的载药量为药物固体形式的约60重量%至约90重量%时，辊压含药物颗粒具有约1.15至约1.25的豪泽比。在一些实施方案中，例如，当甲磺酸伊布莫仑的载药量为药物固体形式的约90重

量%时,辊压含药物颗粒具有约1.20的豪泽比。流动性与豪泽比之间的相关性提供于下表3中。

[0070] 含药物颗粒的可压性 (compressibility) 可通过由以下公式计算卡尔指数 (Carr's index) 来估计: $C = 100(1 - \frac{p_B}{p_T})$, 其中 p_B 是颗粒的自由沉降堆积密度, 并且 p_T 是颗粒的振实密度。

[0071] 在一些实施方案中,辊压含药物颗粒具有约10%至约30%的卡尔指数。在一些实施方案中,辊压含药物颗粒具有约15%至约30%的卡尔指数。在一些实施方案中,辊压含药物颗粒具有约10%至约20%的卡尔指数。在一些实施方案中,辊压含药物颗粒具有约15%至约20%的卡尔指数。在一些实施方案中,当甲磺酸伊布莫仑的载药量为药物固体形式的约70重量%至约90重量%时,辊压含药物颗粒具有约15%至约20%的卡尔指数。在一些实施方案中,当甲磺酸伊布莫仑的载药量为药物固体形式的约90重量%时,辊压含药物颗粒具有约16%的卡尔指数。可压性与卡尔指数之间的相关性提供于下表3中。

[0072] 不受任何特定理论束缚,令人惊讶且出人意料地发现,与压实前共混物(例如,图1的初始共混物)相比,包含10重量%至90重量%的甲磺酸伊布莫仑的载药颗粒的辊压共混物具有独特且有益的特性。特别地,据发现,辊压共混物(例如,图1的RC碾磨共混物)产生的药物颗粒具有低致密化和大粒度,包括随着颗粒中的载药量水平增加,致密化更低且粒度更大。(表2A和表2B)。

[0073] 这一发现与预期相反。例如,当载药量增加时,通常颗粒变得不那么致密,并且颗粒的粒度减小。随着粒度减小(大量细粒),药物颗粒变得更难以压制,即压制成片剂或微型片剂,并且因此具有所希望的药物片剂特性,诸如制药领域中所需的片剂储存和运输所需的硬度和脆度。

[0074] 与现有技术不同,本发明的颗粒允许高载药量与大粒度,并且因此易于压制成具有所希望的硬度和脆度的片剂。本发明发现,与压实前共混物相比,所有通过辊压加工的载药颗粒都显示出较大颗粒的百分比增加(表2A和表2B)。出人意料地和必然地,对于负载有约70重量%至约90重量%的甲磺酸伊布莫仑的颗粒,粒度分布(PSD)向较大颗粒的转变最明显,其具有大于400 μm 的D50,相比之下,在这些载药量下压实前含药物颗粒具有约170 μm 的D50。

[0075] 致密化的意外增加和向较大PSD的转变(特别是在高载药量水平下)的组合提供了改善的材料流动性,并且使得能够压制成包含 ≥ 50 重量%或 ≥ 70 重量%的甲磺酸伊布莫仑的小片剂和微型片剂,而之前制备具有合适特性的小片剂和微型片剂一直具有挑战性。实际上,对于高载药量和易于压制的片剂,本发明的一个实施方案是包含至少10重量%、至少20重量%、至少30重量%、至少40重量%、至少50重量%、至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%或至少90重量%的甲磺酸伊布莫仑药物量的药物固体形式(诸如微型片剂),与其中片剂重量小于约30mg、20mg、15mg或12mg的药物固体形式如片剂的组合。

[0076] 在一些实施方案中,药物固体形式包含D50大于约175 μm 的含药物颗粒。在一些实施方案中,当伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于固体剂型的50重量%的量存在时,含药物颗粒具有大于约175 μm 的D50。

[0077] 在一些实施方案中,药物固体形式包含D50大于约400 μm 的含药物颗粒。在一些实

实施方案中,当伊布莫仑或其药学上可接受的盐以大于固体剂型的70重量%的量存在时,含药物颗粒具有大于约400 μm 的D50。在一些实施方案中,当伊布莫仑或其药学上可接受的盐以固体剂型的约70重量%至约90重量%范围内的量存在时,含药物颗粒具有大于约400 μm 的D50。

[0078] 在一些实施方案中,含药物颗粒是压实的含药物颗粒。在一些实施方案中,压实的含药物颗粒的D50是具有相同组成的未压实的药物颗粒的至少约1.5倍。在一些实施方案中,压实的含药物颗粒的D50是具有相同组成的未压实的药物颗粒的至少约2倍。在一些实施方案中,压实的含药物颗粒的D50是具有相同组成的未压实的药物颗粒的至少约2.5倍。

[0079] 在一些实施方案中,含药物颗粒包含伊布莫仑或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药学上可接受的盐是甲磺酸盐。

[0080] 在一些实施方案中,含药物颗粒还包含一种或多种粘合剂、填充剂和/或润滑剂。在一些实施方案中,含药物颗粒还包含粘合剂、填充剂和润滑剂。

[0081] 在一些实施方案中,含药物颗粒包含在约2%w/w至约60%w/w范围内的量的粘合剂、在约1%w/w至约40%w/w范围内的量的填充剂、在约1%w/w至约5%w/w范围内的量的崩解剂以及在约0.5%w/w至约2%w/w范围内的量的润滑剂。

[0082] 在一些实施方案中,含药物颗粒包含在约2%w/w至约30%w/w范围内的量的粘合剂、在约1%w/w至约20%w/w范围内的量的填充剂、在约1%w/w至约2%w/w范围内的量的崩解剂以及在约0.5%w/w至约1.5%w/w范围内的量的润滑剂。

[0083] 适合的粘合剂材料包括但不限于淀粉(包括玉米淀粉和预胶凝淀粉)、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖和乳糖)、聚乙二醇、聚乙烯醇、蜡以及天然和合成树胶,例如阿拉伯胶海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素等)和Veegum,以及它们的组合。聚乙烯吡咯烷酮的实例包括聚维酮、共聚维酮和交联聚维酮。

[0084] 填充剂(其也可称为稀释剂)包括例如诸如二氧化硅、二氧化钛、氧化铝、滑石、高岭土、粉状纤维素、微晶纤维素、尿素、氯化钠以及糖类或其组合的材料。任何适合的糖均可用于本发明的组合物中。如本文所用,本发明中使用的“糖类”包括糖醇、单糖、二糖和寡糖。示例性糖醇包括但不限于木糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、赤藓糖醇、乳糖醇、戊糖醇和己糖醇。示例性单糖包括但不限于葡萄糖、果糖、醛糖和酮糖。示例性二糖包括但不限于蔗糖、异麦芽酮糖醇、乳糖、海藻糖和麦芽糖。示例性寡糖包括但不限于低聚果糖、菊粉、低聚半乳糖和低聚甘露糖。在一些实施方案中,糖是山梨糖醇、甘露糖醇或木糖醇。在一些实施方案中,糖是甘露糖醇。

[0085] 崩解剂包括但不限于淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶或交联聚合物(例如,交联聚乙烯吡咯烷酮)。适合崩解剂的其他非限制性实例包括乳糖、白糖、淀粉、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羧甲基淀粉钠、轻质硅酸酐、低取代的羟丙基纤维素等。在一些实施方案中,一种或多种崩解剂是轻度交联的聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉蜀黍淀粉和改性淀粉、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羟基乙酸淀粉钠,或它们的组合和混合物。在一些实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。

[0086] 用于本公开的固体形式的适合润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、滑石、胶体二氧化硅等。在一些实施方案中,润滑剂包括硬脂酸和/或硬脂酸盐,例如硬脂酸镁。在一

些实施方案中,药物固体形式(例如,微型片剂)包含基于药物固体形式的总重量约0.1%至5%的润滑剂,例如约0.5%、约1.0%、约1.5%、约2.0%、约2.5%、约3.0%、约3.5%、约4.0%、约4.5%或约5%,包括其间的所有值和子范围。

[0087] 在一些实施方案中,含药物颗粒包含粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂。在一些实施方案中,粘合剂是预胶凝淀粉,填充剂是甘露醇,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,并且润滑剂是硬脂酸镁。

[0088] 在一些实施方案中,含药物颗粒通过辊压,例如通过本文公开的制造参数进行加工。

[0089] 药物组合物

[0090] 根据本文所述的辊压制造方法制备的微型片剂、珠粒和喷洒剂制剂提供了显著的优点,包括在治疗患有GH缺乏症的儿科患者群体时的给药灵活性和患者依从性。例如,由于可通过本文公开的辊压方法制备的包含约10重量%至约90重量%甲磺酸伊布莫仑的压制片剂的小尺寸,因此可提供具有不同剂量的伊布莫仑的组合物(例如胶囊、小袋等),这增加了给药灵活性(例如,在体重范围广泛的儿童中)和依从性,并且最终在治疗儿科患者群体中产生更有益的结果。

[0091] 因此,在一些实施方案中,本文公开的药物组合物包含多个微型片剂,例如在1至30个微型片剂的范围内,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30个微型片剂,包括其间的所有子范围。在一些实施方案中,微型片剂包含在胶囊或小袋中以供口服施用。在一些实施方案中,微型片剂包含在胶囊中,以供口服施用。在一些实施方案中,胶囊是硬明胶或羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊。在一些实施方案中,胶囊包含2至30个微型片剂,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29和30个微型片剂,包括其间的所有子范围。在一些实施方案中,胶囊包含3至12个微型片剂,例如3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个微型片剂,包括其间的所有子范围。在一些实施方案中,胶囊包含3、4或12个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有3个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有4个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有5个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有6个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有7个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有8个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有9个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有10个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有11个微型片剂。在一些实施方案中,胶囊含有12个微型片剂。

[0092] 在一些实施方案中,本文公开的胶囊含有3至12个微型片剂,每个微型片剂包含片剂的10重量%的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,本文公开的胶囊含有3至12个微型片剂,每个微型片剂包含片剂的20重量%的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,本文公开的胶囊含有3至12个微型片剂,每个微型片剂包含片剂的30重量%的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,本文公开的胶囊含有3至12个微型片剂,每个微型片剂包含片剂的50重量%的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,本文公开的胶囊含有3至12个微型片剂,每个微型片剂包含片剂的70重量%的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,本文公开的胶囊含有3至12个微型片剂,每个微型片剂包含片剂的90重量%的甲磺酸伊布莫仑。

[0093] 本文公开的药物组合物可包含多个喷洒剂。例如,可将100个或更多个喷洒剂掺入药物组合物中。在另一个实施方案中,药物组合物中喷洒剂的量可在10至50个喷洒剂的范

围内,例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49和50个喷洒剂,包括其间的所有子范围。在一些实施方案中,喷洒剂包含在用于口服施用的胶囊或小袋中。在一些实施方案中,喷洒剂包含在用于口服施用的胶囊中。在一些实施方案中,当喷洒剂包含在胶囊中时,打开胶囊,并将喷洒剂添加到软食物中以供口服施用。在一些实施方案中,胶囊是硬明胶或羟丙基甲基纤维素(HPMC)胶囊。在一些实施方案中,胶囊包含10至50个喷洒剂,例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49和50个喷洒剂,包括其间的所有子范围。

[0094] 在具体实施方案中,本文所述的药物组合物可以药盒的形式被包括。在具体实施方案中,药盒可包含一个或多个药物固体形式和/或一个或多个药物组合物。在具体实施方案中,药盒可包括胶囊中的一个或多个片剂。

[0095] 在另一个实施方案中,药物固体形式和/或一个或多个药物组合物包括在约4mg至约6mg、约6mg至约8mg和/或约9mg至约11mg范围内的甲磺酸伊布莫仑的剂量。在具体实施方案中,药盒包含胶囊,所述胶囊包含一个或多个甲磺酸伊布莫仑的剂量在约4mg至约6mg、约6mg至约8mg和/或约9mg至约11mg范围内的片剂。在另一个实施方案中,药盒包含至少一个胶囊,所述胶囊包含1-6个甲磺酸伊布莫仑的剂量在约4mg至约6mg范围内的片剂;和/或至少一个胶囊,所述胶囊具有2至12个甲磺酸伊布莫仑的剂量在约6mg至约8mg范围内的片剂;和/或至少一个胶囊,所述胶囊具有2至10个甲磺酸伊布莫仑的剂量在约9mg至约11mg范围内的片剂。

[0096] 治疗方法

[0097] 治疗儿童生长激素(GH)缺乏症的方法描述于美国专利第10,898,472号、第10,105,352号和第9,763,919号中,其内容通过引用整体以其整体并入本文。然而,除了需要改善功效外,在需要治疗的儿科患者群体中,给药灵活性和患者依从性仍存在挑战。

[0098] 如上所述,根据本文所述的辊压制造方法制备的包含所公开的药物组合物(例如,微型片剂、珠粒和喷洒剂制剂)的药物组合物在治疗儿科患者的生长激素缺乏症方面提供了显著的优点。

[0099] 因此,在一些实施方案中,本公开提供了治疗生长激素缺乏症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用一个或多个本文公开的药物固体形式或本文公开的药物组合物。

[0100] 在一些实施方案中,受试者是人受试者。在一些实施方案中,受试者是0至20岁,例如1个月、2个月、4个月、6个月、8个月、10个月、1岁、2岁、3岁、4岁、5岁、6岁、7岁、8岁、9岁、10岁、11岁、12岁、13岁、14岁、15岁、16岁、17岁、18岁、19岁或20岁的人受试者。在一些实施方案中,受试者是2岁至20岁的人受试者。在一些实施方案中,受试者是3岁至13岁的人受试者。在一些实施方案中,人受试者是婴儿,即0至1岁的儿童。

[0101] 在一些实施方案中,一个或多个固体药物形式或组合物每日一次(qd)口服施用。

[0102] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗儿童的生长激素缺乏症(GHD)的方法,所述方法包括向已知身材矮小并且具有足够的GH分泌潜力的儿童施用治疗有效量的一个或多个本文公开的药物形式或本文公开的药物组合物。

[0103] 在一些实施方案中,儿童是如通过不能将峰值GH增加至 $>5\mu\text{g/L}$ 和/或通过具有 <30

$\mu\text{g/L}$ 的基线IGF-I所鉴定的严重GH缺乏儿童。

[0104] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗儿童的生长激素缺乏症(GHD)的方法,所述方法包括:向已知具有身材矮小且具有与rhGH相比相当的生长潜力的儿童施用治疗有效量的一个或多个本文公开的固体药物形式(诸如微型片剂)或药物组合物(诸如胶囊),其中当所述儿童:(i.) 响应于单次口服剂量的甲磺酸伊布莫仑具有 $\geq 5\mu\text{g/L}$ 的峰值血清GH;和(ii.) 具有 $>30\text{ng/mL}$ 的基线血清IGF-I时,所述儿童具有与rhGH相比相当的生长潜力。

[0105] 在一些实施方案中,已知儿童患有生长迟缓。在一些实施方案中,已知儿童具有与重组生长激素(rhGH)相比相当的生长潜力。

[0106] 在一些实施方案中,儿童处于青春期前。在一些实施方案中,儿童处于围青春期。

[0107] 在一些实施方案中,治疗维持超过6个月。例如,根据所公开的方法的治疗可维持至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24个月。进一步的实例包括治疗至少2.5、3、3.5、4、4.5、5年或直到生长潜力耗尽

[0108] 在本发明的一个实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用一个或多个本文公开的固体药物形式或本文所述的药物组合物。

[0109] 如上所述,本文的药物固体形式提供有利的片剂和药物剂型性质。本发明的药物颗粒可被压制,即压制成片剂或微型片剂,具有所希望的药物片剂性质,并且具有高甲磺酸伊布莫仑载药量。实际上,对于高载药量和易于压制的片剂,本发明的一个实施方案还包括一种施用药物固体形式(诸如微型片剂)的方法,所述药物固体形式包含至少10重量%、至少20重量%、至少30重量%、至少40重量%、至少50重量%、至少60重量%、至少70重量%、至少80重量%或至少90重量%的甲磺酸伊布莫仑药物量,其中所述药物固体形式诸如片剂的重量也小于约30mg、20mg、15mg或12mg。

[0110] 高载药量和小片剂尺寸的组合允许儿科患者群体的依从性和将甲磺酸伊布莫仑施用于体重可能广泛变化的儿科患者群体的灵活性。因此,本发明的一个实施方案允许药物剂型,诸如固体剂型和片剂(诸如微型片剂)具有不同的剂量,其可混合和匹配以施用于任何体重(诸如2岁或18岁的体重)的儿科患者。在一个实施方案中,所述方法可包括可在不同的片剂或微型片剂中包含各种剂量的剂型。在另一个实施方案中,各种剂量可在不同的胶囊中,其中胶囊包含相同剂量或不同剂量的片剂或微型片剂。

[0111] 在具体实施方案中,每个药物固体形式或片剂包含约1mg至约15mg的甲磺酸伊布莫仑、或约3mg至约15mg的甲磺酸伊布莫仑、或约4mg至约6mg的甲磺酸伊布莫仑、或约6mg至约8mg的甲磺酸伊布莫仑或约9mg至约11mg的甲磺酸伊布莫仑。在具体实施方案中,每个药物固体形式或片剂包含约1.0mg、1.5mg、2.0mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、10.5mg、11mg、11.5mg、12mg、2.5mg、13mg、13.5mg、14mg、14.5mg或15mg的甲磺酸伊布莫仑。

[0112] 在另一个实施方案中,向受试者施用多于一个固体药物形式或片剂。在另一个具体实施方案中,多于一个固体药物形式或片剂可自由地施用,诸如混合在食物中或者在没有食物的情况下直接施用于受试者。在另一个实施方案中,多于一个固体药物形式或片剂可以包封固体药物形式或片剂的剂型施用。在具体实施方案中,剂型可以是胶囊。在具体实施方案中,将1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15个固体药物形式或片剂掺入胶囊中用于向受试者施用。

[0113] 在另一个实施方案中,可基于固体药物形式或片剂的载药量和受试者的体重施用多于一个固体药物形式或片剂,例如,如表6中所提供的。

[0114] 在一个具体实施方案中,固体药物形式或片剂可每天一次、两次、三次、四次、五次或六次施用于受试者。

[0115] 在具体实施方案中,固体药物形式或片剂每天一次施用于受试者。在另一个实施方案中,施用于受试者的甲磺酸伊布莫仑的总每日剂量在约8mg至约120mg、约10mg至约100mg、约20mg至约75mg、约30mg至约60mg和约40mg至约50mg的范围内。

[0116] 在具体实施方案中,施用于受试者的治疗剂量在约0.1mg剂量/kg受试者体重/天至约4.0mg剂量/kg受试者体重/天或约0.6mg剂量/kg受试者体重/天至约3.5mg剂量/kg受试者体重/天的范围内。在另一个实施方案中,治疗剂量在约0.8mg/kg/天至约3.2mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑的范围内,或者其量为约0.8mg/kg/天、约0.9mg/kg/天、约1.0mg/kg/天、约1.1mg/kg/天、约1.2mg/kg/天、约1.3mg/kg/天、约1.4mg/kg/天、约1.5mg/kg/天、约1.6mg/kg/天、约1.7mg/kg/天、约1.8mg/kg/天、约1.9mg/kg/天、约2.0mg/kg/天、约2.1mg/kg/天、约2.2mg/kg/天、约2.3mg/kg/天、约2.4mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、约2.6mg/kg/天、约2.7mg/kg/天、约2.8mg/kg/天、约2.9mg/kg/天、约3.0mg/kg/天、约3.1mg/kg/天或约3.2mg/kg/天。

[0117] 在一些实施方案中,向受试者施用药0.8mg/kg/天至约3.2mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑,例如约0.8mg/kg/天、约0.9mg/kg/天、约1.0mg/kg/天、约1.1mg/kg/天、约1.2mg/kg/天、约1.3mg/kg/天、约1.4mg/kg/天、约1.5mg/kg/天、约1.6mg/kg/天、约1.7mg/kg/天、约1.8mg/kg/天、约1.9mg/kg/天、约2.0mg/kg/天、约2.1mg/kg/天、约2.2mg/kg/天、约2.3mg/kg/天、约2.4mg/kg/天、约2.5mg/kg/天、约2.6mg/kg/天、约2.7mg/kg/天、约2.8mg/kg/天、约2.9mg/kg/天、约3.0mg/kg/天、约3.1mg/kg/天或约3.2mg/kg/天,包括其间的所有值和子范围。在一些实施方案中,向受试者施用药0.8mg/kg/天、约1.6mg/kg/天、约2.4mg/kg/天或3.2mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,向受试者施用药0.8mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,向受试者施用药1.6mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,向受试者施用药3.2mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑。

[0118] 在一些实施方案中,向受试者施用药0.1mg/kg/天至约1.5mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑,例如约0.1mg/kg/天、约0.2mg/kg/天、约0.3mg/kg/天、约0.4mg/kg/天、约0.5mg/kg/天、约0.6mg/kg/天、约0.7mg/kg/天、约0.8mg/kg/天、约0.9mg/kg/天、约1.0mg/kg/天、约1.1mg/kg/天、约1.2mg/kg/天、约1.3mg/kg/天、约1.4mg/kg/天或约1.5mg/kg/天,包括其间的所有值和子范围。在一些实施方案中,向受试者施用药0.6mg/kg/天至约1.0mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑。在一些实施方案中,向受试者施用药0.8mg/kg/天的甲磺酸伊布莫仑。

[0119] 在一些实施方案中,在一天内基于体重向受试者施用一个或两个胶囊,每个胶囊含有至多12个微型片剂。在一些实施方案中,在一天内基于体重向受试者施用一个或两个胶囊,每个胶囊含有2至12个微型片剂。在一些实施方案中,在一天内基于体重向受试者施用一个或两个胶囊,每个胶囊含有至多10个微型片剂。在一些实施方案中,在一天内基于体重向受试者施用一个或两个胶囊,每个胶囊含有2至10个微型片剂。

[0120] 在一些实施方案中,通过向受试者施用2至12个微型片剂/天来提供0.8mg/kg/天剂量的甲磺酸伊布莫仑,其中每个微型片剂是包含约4.7mg甲磺酸伊布莫仑的50%载药微

型片剂。在一些实施方案中,所述剂量经由1或2个胶囊施用,每个胶囊含有2、3或6个微型片剂。

[0121] 在一些实施方案中,通过向受试者施用至多2个胶囊/天来提供0.8mg/kg/天剂量的甲磺酸伊布莫仑,所述胶囊包含2、3或6个微型片剂,其中每个微型片剂是包含约4.7mg甲磺酸伊布莫仑的50%载药微型片剂。

[0122] 在一些实施方案中,通过向受试者施用3至16个微型片剂/天来提供1.6mg/kg/天剂量的甲磺酸伊布莫仑,其中每个微型片剂是包含约7.11mg甲磺酸伊布莫仑的70%载药微型片剂。在一些实施方案中,所述剂量经由1或2个胶囊施用,每个胶囊含有3、4或12个微型片剂。

[0123] 在一些实施方案中,通过向受试者施用至多2个胶囊/天来提供1.6mg/kg/天剂量的甲磺酸伊布莫仑,所述胶囊包含3、4或12个微型片剂,其中每个微型片剂是包含约7.11mg甲磺酸伊布莫仑的70%载药微型片剂。

[0124] 在一些实施方案中,通过向受试者施用3至20个微型片剂/天来提供3.2mg/kg/天剂量的甲磺酸伊布莫仑,其中每个微型片剂是包含约10.36mg甲磺酸伊布莫仑的85%载药微型片剂。在一些实施方案中,所述剂量经由1或2个胶囊施用,每个胶囊含有3、4或10个微型片剂。

[0125] 在一些实施方案中,通过向受试者施用至多2个胶囊/天来提供3.2mg/kg/天剂量的甲磺酸伊布莫仑,所述胶囊包含3、4或10个微型片剂,其中每个微型片剂是包含约10.36mg甲磺酸伊布莫仑的85%载药微型片剂。

[0126] 在一些实施方案中,待治疗的受试者从未用生长激素治疗过(初治)。在一些实施方案中,待治疗的受试者或儿童可能已经接受了中断的先前GH治疗,条件是儿童满足如上所确定的足够GH分泌潜力的标准。

[0127] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗具有足够GH分泌潜力的受试者中与生长激素(GH)分泌的异常减少相关的疾病或疾患的方法,所述方法包括向所述受试者施用一个或多个本文公开的药物固体形式或本文公开的药物组合物。

[0128] 在一些实施方案中,治疗疾病或疾患包括增加受试者的内源性GH分泌。

[0129] 在一些实施方案中,疾病或疾患是特纳综合征、儿童慢性肾病(PCKD)、普瑞德-威利综合征(PWS)、脂肪代谢障碍(例如,HIV脂肪代谢障碍)、肌肉消耗性疾病、小于胎龄儿(SGA)、特发性身材矮小症(ISS)、含身材矮小同源盒基因(SHOX)缺乏症、努南综合征、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0130] 在一些实施方案中,肌肉消耗性疾病是肌肉减少症、恶病质、下丘脑性闭经或运动相对能量缺乏(RED-S)综合征。

[0131] 制备方法

[0132] 本公开还提供了用于制备本文公开的药物固体形式及其组合物的方法。

[0133] 在一些实施方案中,本公开提供了通过以下步骤制备的压制药物片剂:

[0134] (a) 将伊布莫仑或其药学上可接受的盐的混合物与第一部分的粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂共混;

[0135] (b) 使用辊压机压实步骤(a)的共混混合物,从而形成压实材料;

[0136] (c) 通过一个或多个筛网筛选步骤(b)的压实材料以产生含药物颗粒;

[0137] (d) 将步骤(c)的含药物颗粒与第二部分的崩解剂、润滑剂和粘合剂共混以提供最终混合物;

[0138] (e) 将步骤(d)的最终共混物压制成压制片剂;以及

[0139] (f) 任选地用本文所述的包衣(例如, Eudragit® E P0)对所述压制片剂进行包衣。

[0140] 在一些实施方案中,伊布莫仑盐是伊布莫仑甲磺酸盐。

[0141] 粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂可以是所公开的任何量或范围的本文所述的任何选项。在一些实施方案中,粘合剂是预胶凝淀粉,填充剂是甘露醇,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,并且润滑剂是硬脂酸镁。

[0142] 在一些实施方案中,步骤(a)的共混进行约1分钟至约30分钟。在一些实施方案中,步骤(a)的共混进行约5分钟至约15分钟。在一些实施方案中,共混在混合器(例如V型混合器)中进行。

[0143] 步骤(b)的辊压机可在足以制备本公开的压实材料的任何合适的螺杆转速、辊转速和压实压力下操作,如由本领域的普通技术人员基于包括但不限于压实机尺寸、型号和共混混合物的组成的因素所确定的。在一些实施方案中,步骤(b)的辊压机在约20rpm至约60rpm的螺旋进料器速度、约3rpm至约9rpm的辊转速和约10巴至约30巴的压实压力下运行。在一些实施方案中,步骤(b)的辊压机在约40rpm的螺旋进料器速度、约6rpm的辊转速和约20巴的压实压力下运行。在一些实施方案中,辊压机包括在75rpm与125rpm之间运行的制粒机。在一些实施方案中,制粒机以约95rpm运行。

[0144] 在一些实施方案中,第一部分的粘合剂是所添加的粘合剂总量的约25重量%至约75重量%。在一些实施方案中,第一部分的润滑剂是所添加的润滑剂总量的约25%至约75%。在一些实施方案中,第一部分的粘合剂是所添加的粘合剂总量的约50重量%。在一些实施方案中,第一部分的润滑剂是所添加的润滑剂总量的约50%。

[0145] 在一些实施方案中,步骤(a)的粘合剂、填充剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种在辊压之前通过网筛进行筛分。在一些实施方案中,筛是20目或40目筛。

[0146] 在一些实施方案中,步骤(c)的筛选包括通过粗筛和/或细筛筛选辊压材料。在一些实施方案中,步骤(c)的筛选包括通过粗筛和细筛筛选辊压材料。在一些实施方案中,粗筛具有1.6mm的尺寸。在一些实施方案中,细筛具有1.0mm的尺寸。在一些实施方案中,粗筛和细筛被安装到辊压机上。

[0147] 在一些实施方案中,在步骤(d)的混合之前,将第二部分的粘合剂、崩解剂和润滑剂中的一种或多种通过网筛进行筛分。在一些实施方案中,筛是20目或40目筛。

[0148] 在一些实施方案中,第二部分的崩解剂是所添加的崩解剂总量的约50重量%。在一些实施方案中,第二部分的润滑剂是所添加的润滑剂总量的约50%。

[0149] 实施例

[0150] 提供以下实施例来说明本公开,并且不应解释为对本发明的限制。

[0151] 实施例1:含药物颗粒的制备

[0152] 通过包括辊压的制造方法(参见图1)和表1中提供的工艺参数制备包含10重量%、20重量%、30重量%、50重量%、70重量%、85重量%和90重量%甲磺酸伊布莫仑的本公开的含药物颗粒的最终共混物。

[0153] 表1.通过辊压生产的低(10%)至高(90%)含药物颗粒的试验批制造信息。

[0154]

试验批组成	10% DL (NB1787:45)	20% DL (NB1787:29)	30% DL (NB1787:54)	50% DL (NB1787:37)	70% DL (NB1787:62)	90% DL (NB1787:14)	85% DL (NB1787:72)
去结块(#20/30网筛)	是	是	是	是	是	是	是
预共混(Gemco 0.5立方英尺)	10分钟	10分钟	10分钟	10分钟	10分钟	10分钟	10分钟
预共混物润滑(Gemco 0.5立方英尺)	3分钟	3分钟	3分钟	3分钟	3分钟	3分钟	3分钟
辊压工艺(Alexander Works)							
螺旋进料器速度(rpm)	39.8-39.9	39.8-39.9	39.8-39.9	39.8-39.9	39.8-39.9	39.8-39.9	39.8-39.9
辊转速(rpm)	6	6	6	6	6	6	6
压实压力(巴)	20	20	20	20	20	21	21
辊间隙(mm)	2	2	2	2	2	1.4	2
粗筛(mm)	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
细筛(mm)	1	1	1	1	1	1	1
制粒机(rpm)	95	95	95	95	95	95	95
颗粒外组分添加							
颗粒外共混(Gemco 0.5立方英尺)	5分钟	5分钟	5分钟	5分钟	5分钟	5分钟	5分钟
最终共混物(润滑剂)(Gemco 0.5立方英尺)	3分钟	3分钟	3分钟	3分钟	3分钟	3分钟	3分钟

[0155] 实施例2:含药物颗粒的性质

[0156] 通过筛分分析比较了如实施例1所述制备的具有10重量%、20重量%、30重量%、50重量%、70重量%、85重量%和90重量%甲磺酸伊布莫仑的含药物颗粒的密度和粒度分布(表2A和表2B)。在下表中,将来自辊压前(RC前)的初始共混物与辊压后碾磨的共混物(参见图1)进行比较,所述辊压后碾磨的共混物在下文中也称为RC后。

[0157] 表2A. 负载有10%至30%甲磺酸伊布莫仑的含药物颗粒的密度和筛分分析比较。

[0158]

	10% DL (1787:45)		20% DL (1787:29)		30% DL (1787:54)	
	RC前	RC后	RC前	RC后	RC前	RC后
堆积密度(g/cc)	0.53	0.53	0.48	0.5	0.44	0.48
振实密度(g/cc)	0.78	0.73	0.61	0.65	0.55	0.65
筛目分析(保留%)						
	10% DL (1787:45) RC前	10% DL (1787:45) RC后	20% DL (1787:29) RC前	20% DL (1787:29) RC后	30% DL (1787:54) RC后	30% DL (1787:54) RC后
40目(420 μm)	2.00	3.60	1.85	3.60	3.20	10.40
60目(250 μm)	2.40	8.40	1.39	4.40	6.00	1.20
80目(177 μm)	2.80	12.00	8.33	18.80	12.40	22.40
100目(149 μm)	6.40	8.80	8.33	12.80	14.40	8.00
200目(74 μm)	70.80	55.20	45.83	41.60	61.20	44.40
盘(<74 μm)	14.40	10.00	34.26	18.80	1.60	9.60

[0159] 表2B. 负载有50%至90%甲磺酸伊布莫仑的含药物颗粒的密度和筛分分析比较。

[0160]

	50% DL (1787:45)		70% DL (1787:62)		85% DL (1787:72)		90% DL (1787:01)	
	RC前	RC后	RC前	RC后	RC前	RC后	RC前	RC后
堆积密度(g/cc)	0.41	0.47	0.398	0.45	0.4	0.44	0.38	0.48
振实密度(g/cc)	0.62	0.64	0.55	0.57	0.58	0.55	0.54	0.57
筛目分析(保留%)								
	50% DL (1787:37) RC前	50% DL (1787:37) RC后	70% DL (1787:62) RC前	70% DL (1787:62) RC后	85% DL (1787:72) RC前	85% DL (1787:72) RC后	90% DL (1787:01) RC前	90% DL (1787:01) RC后
40目(420 μ)	5.20	20.00	15.60	59.20	10.00	63.60	7.00	54.60
60目(250 μ)	1.60	1.60	8.40	0.80	4.40	2.80	18.82	18.80
80目(177 μ)	17.20	29.20	27.20	23.20	42.00	19.60	12.35	7.20
100目(149 μ)	7.20	8.40	13.60	2.80	18.80	1.60	18.82	4.40
200目(74 μ)	5.60	2.80	28.80	10.40	22.40	8.80	16.47	9.60
盘(<74 μ)	62.00	34.40	5.60	4.00	2.80	2.80	7.00	4.00

[0161] 如表2A和表2B所示,通过辊压生产的含药物颗粒随着载药量增加而表现出显著压实性。所观察到的总体趋势是,随着甲磺酸伊布莫仑载药量增加,致密化降低,然而,相对于RC前共混物,RC后共混物的粒度分布(PSD)转向更大的粒度。

[0162] 表3列出分别用于估计粉末共混物/颗粒流动性和可压性指数的豪泽比和卡尔指数的计算。表4列出粉末共混物/颗粒流动性表征指南。

[0163] 表3. 甲磺酸伊布莫仑粉末共混物/颗粒豪泽比和卡尔指数数据

[0164]

	豪泽比(辊压后)	卡尔指数%(辊压后)
10%DL(NB1787:45)	1.38	27.4
20%DL(NB1787:29)	1.30	23.1
30%DL(NB1787:54)	1.35	26.2
50%DL(NB1787:37)	1.36	26.6
70%DL(NB1787:62)	1.24	19.6
85%DL(NB1787:72)	1.25	20.0
90%DL(NB1787:01)	1.19	15.8

[0165] 表4. 用于压制的粉末流动特征的表征指南。

[0166]

流动特性	豪泽比	卡尔指数(%)
极好/非常自由的流动	1.00-1.11	≤10
良好/自由流动	1.12-1.18	11-15
一般	1.19-1.25	16-20
尚可	1.26-1.34	21-25
较差/粘性	1.35-1.45	26-31
非常差/非常粘性	1.45-1.59	32-37
非常、非常差/近似不流动	>1.60	>38

[0167] 上述数据表明,甲磺酸伊布莫仑在低(10%)以及高(90%)载药量下均表现出独特的压实特性,从而产生具有用于压制的适合筛分析(粒度分布)和密度(堆积和振实)的辊压颗粒/粉末共混物。对于所有载药制剂,与辊压前相比,辊压工艺表现出大颗粒(即,保留在40、60和80目筛上的颗粒)的量增加,伴随共混物致密化(堆积密度增加)。不受任何特定

理论束缚,控制颗粒尺寸分布和避免大量细粒对于在压制过程中使具有合适流动的粉末分离最小化是重要的。按照USP<616>测量辊压前和辊压后颗粒的密度测量值。在所有情况下,都注意到共混物的致密化,然而随着载药量增加,致密化降低(90%<85%<70%<50%<30%<20%<10%),并且随着载药量增加,共混物表现出改善的流动性和可压性特征。

[0168] 实施例3:压制片剂的制备

[0169] 使用旋转压片机将以上和图1中描述的含药物颗粒和颗粒外赋形剂(粘合剂、崩解剂和/或润滑剂)的最终共混物压制成片剂。通过在模具的中心通过两个冲头压制包含含药物颗粒和颗粒外赋形剂的共混物来制备片剂,所述冲头装配到模具的顶部(上部)和底部(下部)中。两个冲头均在两个大轮(压力辊)之间移动,所述大轮(压力辊)将冲头推到一起,以特定的压片力形成片剂。在保持片剂重量不变的情况下,上冲头与下冲头之间的距离和压片力决定片剂的厚度和硬度。

[0170] 实施例4:压制片剂的性质

[0171] 根据实施例3生产的片剂的性质,包括其硬度和脆度百分比提供于表5中。

[0172] 表5.本公开的压制片剂的性质。

试验批压制(例如压片机: 合成300/TX)	10% DL {1787:45}	20% DL {1787:29}	30% DL {1787:54}	50% DL {1787:37}	70% DL {1787:85}	85% DL {1787:72}	90% DL {1787:14}
工具	2.5 mm	2.5 mm	2.5 mm	2.5 mm	2.5 mm	2.5 mm	2.5 mm
微型片剂重量(mg)-目标	13.29	13.9	13.29	13.9	12	14.4	15.6
平均值 (n=10)	13.271	14.03	13.282	14.07	12.14 (n=50)	14.42 (n=50)	15.59
低/高	13.22/13.38	13.8/14.4	13.24/13.35	13.8/14.4	11.9/12.4	14.3/14.5	15.4/15.7
微型片剂硬度(kp)							
平均值 (n=10)	0.94	1.05	1.29	2.04	3.06 (n=50)	2.8 (n=50)	4.89
低/高	0.8/1.1	0.8/1.5	1.1/1.6	1.5/2.5	2.9/3.2	2.7/3.0	1.8/5.2
微型片剂厚度(mm)							
平均值 (n=10)	2.238	2.496	2.379	2.559	2.32 (n=50)	2.98 (n=50)	2.869
低/高	2.2/2.33	2.48/2.51	2.35/2.42	2.52/2.58	2.3/2.34	2.95/3.02	2.85/2.89
微型片剂脆性(%)							
100转	0.75	0.37	0.44	0.25	0.31	0.35/0.42	0.32
200转	0.93	0.68	0.66	0.57	0.41	未进行	未进行
微型片剂溶出度 (30分钟内释放%)	98	108	未进行	未进行	101 (1787-01)	98	96

[0173] 使用2.5mm圆形工具成功地压制了每种甲磺酸伊布莫仑载药量的片剂。所有片剂批次在包衣前均表现出小于1%的脆度和0.8kP至5.2kP范围内的硬度。根据数据,片剂硬度通常随着载药量增加而增加。压制后,所有批次均以20%增重成功包衣。

[0174] 使用2.5mm工具将压实的共混物压制成片剂(参见图1)不受甲磺酸伊布莫仑载药量影响。所有片剂均在10%的USP重量变化限度和不超过1.0%的脆度范围内制备。在各载药量下,片剂硬度足以耐受流化床包衣工艺。在各载药量下,实现了在30分钟时不低于(NLT)85%(Q=80%)的微型片剂溶出度。

[0175] 实施例5:儿童生长激素(GH)缺乏症患者中的功效研究

[0176] 概述:进行一项研究以确定本文公开的微型片剂是否可用于治疗儿童GHD。根据以下方案将所公开的微型片剂与rhGH注射剂进行比较。使用Greulich和Pyle方案的图谱匹配方法确定骨龄:受试者随机接受提供甲磺酸伊布莫仑的三种口服每日剂量之一的微型片剂或每日注射重组人生长激素(rhGH)。

[0177] 该研究包括长达24个月的治疗。受试者接受体格检查、血液和尿液采集,以评价对治疗的反应。

[0178] 参加者:

[0179] • 如通过标准诊断标准,被诊断患有特发性PGHD的3至12岁的男性和女性儿童,具

有足够的GH分泌潜力。

- [0181] • HT-SDS ≤ -2.0 或 HT-SDS $\geq 2SD$ 低于父母平均 HT-SDS。
- [0182] • 基于至少6个月的生长,基线身高增长速率 $< 5.5\text{cm/年}$ 。
- [0183] • 骨龄相对于实际年龄延迟 ≥ 6 个月。
- [0184] • 处于青春期前状态,如通过女孩的坦纳I期乳房发育和男孩的睾丸体积 $< 4.0\text{mL}$ 所证明。

[0185] 治疗组和给药(表6):

- [0186] • 经由微型片剂每天一次口服施用的 0.8mg/kg/天 的甲磺酸伊布莫仑
- [0187] • 经由微型片剂每天一次口服施用的 1.6mg/kg/天 的甲磺酸伊布莫仑
- [0188] • 经由微型片剂每天一次口服施用的 3.2mg/kg/天 的甲磺酸伊布莫仑
- [0189] • 每天一次皮下施用 $34\mu\text{g/kg/天}$ rhGH(活性比较物)

[0190] 主要成果包括:

- [0191] • 用测距仪作为站立高度测量的年身高增长速率(AHV)
- [0192] • 与rhGH相比,在所公开的包含甲磺酸伊布莫仑的微型片剂6个月后测量的AHV

[0193] 次要结果可包括:

- [0194] • 骨龄变化的测定-使用Greulich和Pyle图谱通过左手和手腕的X射线进行测量
- [0195] • 药代动力学评估
- [0196] • 体重、体重指数和其他参数的变化
- [0197] • 身高标准偏差得分(SDS)和身高增长速率标准偏差得分(HV-SDS)

[0198] 结论:与用rhGH皮下治疗的受试者相比,被诊断患有GHD并用本公开的微型片剂治疗的受试者在所施用的甲磺酸伊布莫仑的每个剂量下均表现出改善的结果,如通过AHV和其他测量参数所确定的。

[0199] 表6. 剂量变化计算总结和胶囊强度的选择-根据受试者体重的治疗剂量。

	最终剂型	治疗剂量		
		0.8 mg/kg/天	1.6 mg/kg/天	3.2 mg/kg/天
	载药量下每个微型片剂的甲磺酸伊布莫仑的量(mg/微型片剂)	50%载药量下 4.70	70%载药量下 7.11	85%载药量下 10.36
[0200]	最终剂型: 胶囊(微型片剂填充/胶囊)	2	3	3
		3	4	4
		6	12	10
	胶囊施用次数/天(基于患者体重范围 10-80 kg)	最小值: 1 最大值: 2	最小值: 1 最大值: 2	最小值: 1 最大值: 2
	微型片剂施用次数/天(基于患者体重范围 10-80 kg)	最小值: 2 最大值: 12	最小值: 3 最大值: 16	最小值: 3 最大值: 20

[0201] 总结

[0202] 总体而言,高载药量制剂是使用辊压工艺的具有挑战性的制剂。在较低载药量的情况下,可通过选择适合量的适当赋形剂来调整共混物性质以提高可加工性,但在高载药量的情况下,这种选择受到限制。因此,在低和高载药量下表现出等效的共混物特性和片剂特性的药物物质物理性质提出了挑战,所述挑战通过本文公开的药物固体形式和制备方法来解决。

[0203] 通过引用并入

[0204] 本文提及的所有公布和专利都特此通过引用以其整体并入,如同每个单独的公布或专利明确且单独地被指明通过引用并入。在冲突的情况下,将以本申请(包括本文的任何定义)为准。

[0205] 等效方案

[0206] 虽然已经讨论了本公开的具体实施方案,但上述说明书是说明性而非限制性的。通过回顾本说明书和以下权利要求,本公开的多种变型对于本领域的技术人员而言将变得明显。应通过参考权利要求、连同它们的等效物的全部范围、以及说明书、连同此类变型,确定本公开的全部范围。

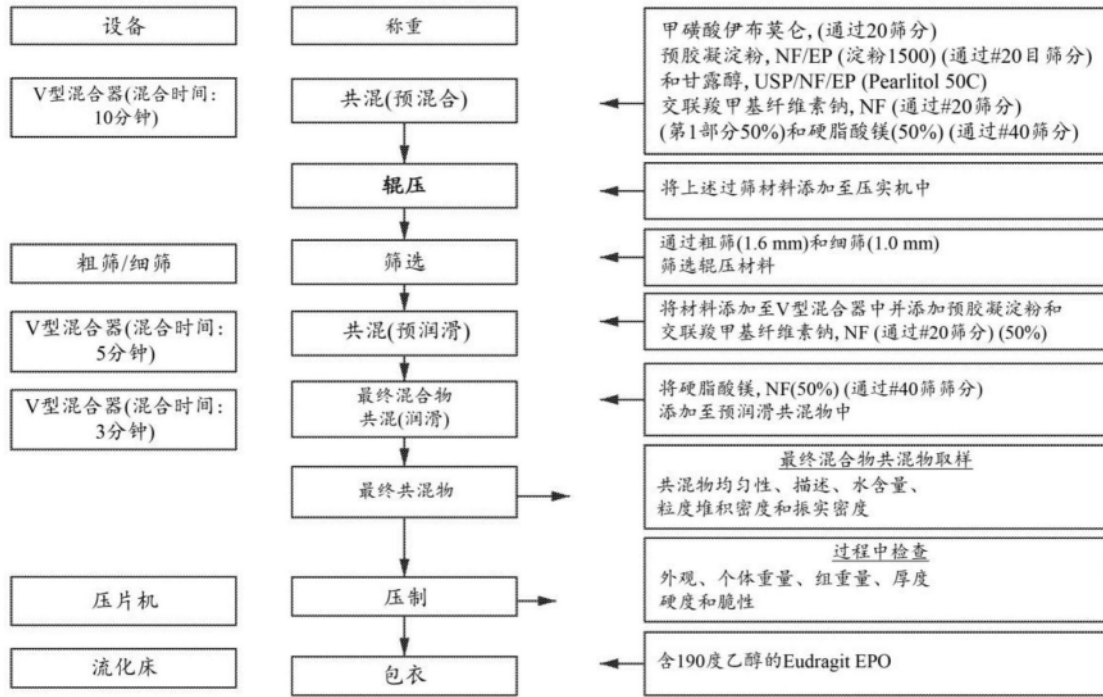


图1