(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119604274 A
(43)申请公布日 2025.03.11

(21)申请号 202380056173.2
(22)申请日 2023.07.31
(30)优先权数据
22306166.4 2022.08.02 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/071147 2023.07.31
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/028263 EN 2024.02.08
(71)申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有限公司
地址 英国斯蒂夫尼奇
(72)发明人 A·爱德华兹 S·米利坎 C·特里顿
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 贾兆年 曹立莉
(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 9/16(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 31/49(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
A61P 31/18(2006.01)

权利要求书2页 说明书31页

(54)发明名称

吉泊达星制剂

(57)摘要

本发明提供了活性药物成分颗粒的口服制剂,或包含活性药物成分颗粒的口服制剂,该活性药物成分例如吉泊达星或其药学上可接受的盐,该颗粒在水中迅速分散。该颗粒在溶液中形成可口的口服悬浮液,口感良好,并且对于儿科或难以吞咽的患者群体特别有用。

CN 119604274 A

1.包含颗粒的口服制剂,所述颗粒包含

f.至多约60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

g.约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

h.约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

i.约2-5%(w/w)的粘合剂;和

j.约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

其中所述颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

2.如权利要求1所述的口服制剂,其中所述颗粒具有≤30%的Carr指数值和≥10的FFc值。

3.如权利要求1或权利要求2所述的口服制剂,其中一个单位剂量的所述颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

4.如权利要求1-3中任一项所述的口服制剂,其中所述粘合剂是HPMC或聚维酮。

5.如权利要求1-4中任一项所述的口服制剂,其中微晶纤维素与粘合剂的比例为约5:1至10:1。

6.如权利要求1-5中任一项所述的口服制剂,其中所述可溶性填充剂是甘露醇。

7.如权利要求1-6中任一项所述的口服制剂,其中所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和羟基乙酸淀粉钠。

8.如权利要求1-7中任一项所述的口服制剂,其中所述活性药物成分是吉泊达星甲磺酸盐。

9.如权利要求8所述的口服制剂,其中所述活性药物成分是吉泊达星甲磺酸盐二水合物。

10.包含颗粒的口服制剂,所述颗粒包含

a.至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

b.约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

c.约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

d.约2-5%(w/w)的粘合剂;和

e.约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

其中所述颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

11.如权利要求1-10中任一项的口服制剂,其用于疗法。

12.如权利要求1-10中任一项的口服制剂,其用于12岁以下的儿科患者。

13.如权利要求1-10中任一项的口服制剂,其用于在人类受试者中治疗细菌感染。

14.吉泊达星或其药学上可接受的盐在制造用于在人类受试者中治疗细菌感染的权利要求1-10中任一项所述的口服制剂中的用途。

15.治疗细菌感染的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用如权利要求1-10中任一项所述的口服制剂。

16.如权利要求14或权利要求15所述的用途或方法,其中所述人类受试者是12岁以下的儿科患者。

17.制造如权利要求1-10中任一项所述的口服制剂的方法,其中所述颗粒通过湿法制粒形成。

吉泊达星制剂

技术领域

[0001] 本公开涉及能够快速分散在水中的药物的自由流动口服颗粒制剂。

背景技术

[0002] 虽然大多数成年患者能够吞咽常规片剂和胶囊,但仍有一部分患者对此存在困难,尤其是较大的片剂。儿科患者,尤其是8岁以下的患者,经常会遇到问题,老年患者和患有某些影响吞咽的病症的患者(例如神经病学患者、具有鼻胃管的患者和患有特殊病症(例如头颈癌)的患者)也经常遇到问题。

[0003] 本领域已知的替代制剂类型包括悬浮液、可分散颗粒或粉末、可分散片剂和口腔分散片剂。可分散颗粒、粉末或片剂分散在水(或潜在地,其他合适媒介物如牛奶或果汁)中,以形成可由患者饮用的悬浮液。

[0004] 因此,可以快速分散在水中并产生具有可接受口感的可口悬浮液的颗粒是非常期望的。

[0005] (2R)-2-({4-[(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-c]吡啶-6-基甲基)氨基]-1-哌啶基}甲基)-1,2-二氢-3H,8H-2a,5,8a-三氮杂苊烯-3,8-二酮(以下称为“吉泊达星(gepotidacin)”)是正在开发的抗生素,其通过独特而新颖的机制选择性地抑制细菌DNA旋转酶和拓扑异构酶IV。国际专利申请公开号WO 2008/128942描述了一系列可用作抗菌剂的化合物,包括吉泊达星。需要开发可为儿科或难以吞咽的患者群体产生可口的悬浮液的口服药物(例如吉泊达星)的替代制剂。

发明内容

[0006] 在一个方面,提供了包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0007] a.至多约60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0008] b.约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0009] c.约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0010] d.约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0011] e.约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0012] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0013] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0014] 在另一方面,本发明提供了包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0015] a)至多60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0016] b)15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0017] c)20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0018] d)2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0019] e)1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0020] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0021] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0022] 发明详述

[0023] 理想地,存在于瓶、小袋、棒状包装等中的可分散颗粒或粉末应当是自由流动的,以确保内容物的均匀性并能够进行全剂量测量和/或从容器中回收。此外,颗粒或粉末应迅速分散在液体中,以方便患者。另一个重要的考虑因素,特别是对于儿科群体,是药物的适口性。虽然这部分地取决于所讨论药物的味道,但也部分地取决于形成的悬浮液的质地(即“口感”)。

[0024] 吉泊达星易于固结、有粘性、具有差的流动性且味苦,这使得其配制具有挑战性。其具有高的单位剂量要求;例如,目前在3期吉泊达星临床试验中使用的片剂含有750mg以游离碱测量的吉泊达星,并且建议的吉泊达星临床口服剂量为1500mg,每日两次,用于治疗尿路感染(UTI)(NCT04020341和NCT04187144)以及3000mg,每日两次,用于治疗淋病奈瑟菌引起的感染(例如非复杂性淋病或泌尿生殖器淋病)(NCT04010539)。

[0025] 如此高的每日剂量将需要高药物负载的口服固体制剂,这带来了进一步的挑战,尤其是对于儿科或难以吞咽的患者群体。克服这些问题以产生具有良好口感的可口的口服混悬液的制剂是非常期望的。

[0026] 定义

[0027] 本领域技术人员应当理解,如本文所用,术语“颗粒的口服制剂”是指还原成精细分散的物理状态的固体混合物的任何口服药物剂型,并且包括粉末和颗粒。

[0028] 术语“包含颗粒的口服制剂”是指包含颗粒的口服药物剂型,其中颗粒可以与颗粒外赋形剂(例如甜味剂、调味剂和/或润滑剂)混合以形成最终的口服药物剂型(例如包含在棒状包装中)。

[0029] “颗粒直径≤250微米”是指颗粒的d50≤250微米。术语d50具有其常规含义,并且可通过成熟的技术来测量,该成熟的技术包括沉降场流分离、光子相关光谱、激光衍射或圆盘离心。d50可能与颗粒的体积分布有关,并且在这种情况下,短语“颗粒直径≤250微米”是指至少50%体积的颗粒的直径≤250微米的情况。基于体积或重量分布的技术通常会产生大致相同的平均粒径值。

[0030] 在本公开的上下文中,术语“可溶性填充剂”是指在25℃时在水中表现出大于或等于200mg/ml的溶解度的多元醇或糖。

[0031] 在本公开的上下文中,术语“崩解剂”是指导致颗粒膨胀并促进崩解的赋形剂。

[0032] 在本公开的上下文中,术语“粘合剂”是指有利于湿法制粒的水可溶性聚合物(例如,在水中的溶解度大于或等于100mg/mL)。通常,聚合物的分子量在500Da至2MDa范围内,并且当在20℃在2%水溶液中时表观粘度在3至15mPa·s范围内。

[0033] 术语“润滑剂”是专业术语。在一个实施方案中,它是指用于减少颗粒间摩擦的赋形剂。如本文结合数值使用的术语“近似”、“大约”或“约”意指具有其在数值上下文中的通常含义。必要时,可以用数值+/-5%代替词语“近似”、“大约”或“约”。如本文所用,当这些术语中的任何一个在数字列表之前时,该术语适用于所列出的数字中的每一个。

[0034] 除非另有说明,重量百分比是通过使用活性成分(例如,吉泊达星游离碱、吉泊达星甲磺酸盐无水合物或吉泊达星甲磺酸盐二水合物)的重量相对于颗粒的重量来计算的。

[0035] 颗粒压缩性指数或Carr指数是使用USP<1174>中描述的体积和振实密度测试来测

量的。如本领域技术人员将意识到的,Carr指数用作颗粒或粉末的压缩性的指标。术语“FFc”是指颗粒流动函数,并也通过USP<1174>中描述的剪切单元技术来测量。这两种技术都用于表征颗粒的流动特性。

[0036] 实施方案

[0037] 本公开提供了包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0038] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0039] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0040] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0041] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0042] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0043] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0044] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0045] 如技术人员将理解的,可以将颗粒外赋形剂添加到颗粒中而不会影响本公开的颗粒的特性。因此,本公开涵盖颗粒的口服制剂,以及涵盖包含本公开的颗粒以及其他赋形剂的口服制剂。

[0046] 因此在一个实施方案中,口服制剂进一步包含一种或多种赋形剂。在一个实施方案中,口服制剂进一步包含一种或多种选自调味剂、掩味剂和润滑剂的赋形剂。

[0047] 在一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0048] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0049] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0050] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0051] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0052] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0053] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0054] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0055] 本公开的颗粒或包含该颗粒的口服制剂特别适合用于通常施用于儿科患者(特别是6岁、8岁或12岁以下的患者)、老年患者和患有影响吞咽的某些病症的患者(例如,神经病学患者、具有鼻胃管的患者和患有特殊病症(例如头颈癌)的患者)的活性药物成分。

[0056] 本公开的颗粒或包含颗粒的口服制剂在水中快速分散。分散时间可以使用相当于一个单位剂量的活性药物成分的一定量的颗粒(例如,500mg当量吉泊达星游离碱或750mg当量吉泊达星游离碱)在60mL定量杯中使用轻轻打旋分散在15mL水中来测量。如实施例所示,本公开的颗粒显示在少于3分钟内完全分散在水中。在一个实施方案中,约1100mg至1800mg的本公开颗粒在室温在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。在一个实施方案中,约1100mg的本公开颗粒在室温在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。在一个实施方案中,约1800mg的本公开颗粒在室温在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。在一个实施方案中,约1000mg的本公开颗粒在室温在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。在一个实施方案中,约1500mg的本公开颗粒在室温在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

[0057] 因此,在一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0058] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0059] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0060] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0061] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0062] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0063] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0064] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并且其中一个单位剂量的颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

[0065] 在一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0066] a)约0.1-60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0067] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0068] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0069] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0070] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0071] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0072] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并且其中一个单位剂量的颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

[0073] 在一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0074] a)0.1-60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0075] b)15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0076] c)20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0077] d)2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0078] e)1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0079] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0080] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并且其中一个单位剂量的颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

[0081] 如实施例所示,本公开的颗粒在少于3分钟内完全分散在水中。在一个实施方案中,本公开的颗粒的一个单位剂量在少于2分钟内完全分散在水中。在一个实施方案中,本公开的颗粒的一个单位剂量在少于1分钟内完全分散在水中。在一个实施方案中,包含500mg API的颗粒的剂量在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。在一个实施方案中,包含750mg API的颗粒的剂量在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

[0082] 本公开的颗粒还可被压制成片剂,在这种情况下,通过在30mL定量杯中用轻轻打旋1-3min将1至4片片剂(具有<150mg的芯重)分散在5mL水中,或将5至8片片剂分散在10mL水中来测量分散性。

[0083] 本发明的颗粒或包含该颗粒的口服制剂具有良好的口感和适口性。口感可以通过标准技术测量。例如,可以使用颗粒内不溶性固体(例如微晶纤维素)的量作为口感的指标,

或者药典分散细度测试。

[0084] 颗粒或包含颗粒的口服制剂是自由流动的,以确保重量均匀性,并因此确保含量均匀性,并能够进行全剂量测量和/或从存储它们的容器中回收。本公开的颗粒的自由流动特性可以通过≤30%的Carr指数值和≥10的FFc值来表征。因此,在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0085] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0086] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0087] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0088] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0089] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0090] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0091] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并具有≤30%的Carr指数值和≥10的FFc值。

[0092] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0093] a)约0.1-60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0094] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0095] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0096] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0097] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0098] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0099] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并具有≤30%的Carr指数值和≥10的FFc值。

[0100] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0101] a)0.1-60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0102] b)15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0103] c)20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0104] d)2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0105] e)1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0106] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0107] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并具有≤30%的Carr指数值和≥10的FFc值。

[0108] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0109] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0110] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0111] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0112] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0113] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂;

[0114] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0115] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并具有≤30％的Carr指数值和≥10的FFc值,并且其中一个单位剂量的颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋分散在15mL水中。

[0116] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0117] a)约0.1-60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0118] b)约15-75％(w/w)的可溶性填充剂;

[0119] c)约20-60％(w/w)的微晶纤维素;

[0120] d)约2-5％(w/w)的粘合剂;和

[0121] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂;

[0122] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0123] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并具有≤30％的Carr指数值和≥10的FFc值,并且其中一个单位剂量的颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋分散在15mL水中。

[0124] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0125] a)0.1-60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0126] b)15-75％(w/w)的可溶性填充剂;

[0127] c)20-60％(w/w)的微晶纤维素;

[0128] d)2-5％(w/w)的粘合剂;和

[0129] e)1.5-15％(w/w)的崩解剂;

[0130] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0131] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并具有≤30％的Carr指数值和≥10的FFc值,并且其中一个单位剂量的颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋分散在15mL水中。

[0132] 通过分散本公开的颗粒或包含本公开的颗粒的口服制剂形成的悬浮液是流体且自由流动的。

[0133] 为了实现这种期望的性质组合,发明人鉴定了许多对于快速分散和适口性至关重要的关键参数。这项工作在实施例中进行了描述。

[0134] 颗粒的直径和颗粒的密度是快速分散的重要参数。颗粒的直径限定了水需要行进以穿透颗粒“芯”的距离。实施例1表明,具有中值直径≤250微米的颗粒在1分钟内实现分散。颗粒的密度反映了在颗粒内孔隙和通道的程度,并且还通过提供孔隙和通道以允许水快速进入颗粒来影响分散时间。实施例1表明,0.4-0.6g/mL的颗粒密度允许水快速进入到颗粒中,从而导致颗粒分解并释放活性药物成分。在一个实施方案中,本公开的颗粒具有约0.45至0.60g/mL的颗粒密度。

[0135] 颗粒尺寸和密度主要使用制粒方法参数(例如添加的用于制粒的水的量、喷洒速率和湿聚集时间)进行控制,然后在干磨阶段期间进一步减小超大颗粒(例如>500微米)的

尺寸。颗粒尺寸和密度还受赋形剂(粘合剂和可溶性和不溶性填充剂)的等级和水平控制。

[0136] 实施例1还表明,直径≤250微米的颗粒尺寸在水中快速分散。在一个实施方案中,本公开的颗粒具有约60微米至约250微米的颗粒尺寸。在一个实施方案中,本公开的颗粒具有约80微米至约250微米的颗粒尺寸。因此,在一个实施方案中,提供了包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0137] f)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0138] g)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0139] h)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0140] i)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0141] j)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0142] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0143] 其中颗粒的直径为约80至约250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0144] 在另一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0145] f)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0146] g)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0147] h)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0148] i)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0149] j)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0150] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0151] 其中颗粒的直径为约80至约250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0152] 从下面可以看出,颗粒的物理结构影响分散速度。颗粒的组成也会影响分散速度,如下面将进一步讨论的。

[0153] 颗粒组成

[0154] 本公开的颗粒包含至多60%w/w的一种或多种活性药物成分(“API”)。在一个实施方案中,本公开的口服制剂的颗粒含有一种、两种或三种不同的API。在一个实施方案中,本公开的口服制剂的颗粒含有一种或两种不同的API。在一个实施方案中,本公开的口服制剂的颗粒含有两种不同的API。在一个实施方案中,本公开的口服制剂的颗粒仅含有一种API。

[0155] 本领域技术人员将容易理解,本公开的颗粒分散迅速。因此显而易见的是,API的物理性质,以及特别是其溶解度将对分散时间没有影响。实施例证明,可以成功配制三种非常不同的API,即达普司他(daprodustat)(N-[(1,3-二环己基-6-羟基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5-嘧啶基)羰基]甘氨酸或N-[(1,3-二环己基六氢-2,4,6-三氧代嘧啶-5-基)羰基]甘氨酸))、卡替拉韦(cabotegravir)((3R,6S)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-10-羟基-6-甲基-8,11-二氧代-4-氧杂-1,7-二氮杂三环[7.4.0.03,7]十三-9,12-二烯-12-甲酰胺)和吉泊达星。这些API的溶解度范围很广,从几乎不溶到非常易溶(达普司他0.074mg/mL、卡替拉韦2.9mg/mL、吉泊达星175mg/mL,均在25℃在水中)。因此,实施例表明,令人惊讶的是,不同的API都可以配制在本公开的颗粒中,并且表现出快速分散,与它们在水中的溶解度无关。

[0156] 因此,在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约0.1至60%w/w活性药物成分。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约0.1至1%w/w活性药物成分。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约2至9%w/w活性药物成分。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约40至

60％w/w活性药物成分。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约45至60％w/w活性药物成分。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约50至60％w/w活性药物成分。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约55至60％w/w活性药物成分。

[0157] 在一个实施方案中,在本公开的颗粒中的活性药物成分是吉泊达星或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,在本公开的颗粒中的活性药物成分是达普司他或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,在本公开的颗粒中的活性药物成分是卡替拉韦或其药学上可接受的盐。

[0158] 本公开的颗粒可以通过任何合适的方法制备,例如直接压制、干法制粒或湿法制粒。在一个实施方案中,采用湿法制粒方法。

[0159] 本领域技术人员将理解,可以使用湿法制粒来形成本公开的颗粒。与其他制剂技术(例如直接压制和干法制粒)相比,湿法制粒很复杂,并且通常仅在其他技术不适合时才进行。因此,在一个实施方案中,本公开的口服制剂中的API是不适合用于通过使用低剪切混合方法的直接压制或干法制粒来配制的API。

[0160] 通常,湿法制粒在药物负载低的情况下特别合适,因为这种技术确保药物物质均匀分布并锁定在颗粒中。此外,通过湿法制粒产生的颗粒通常是比未制粒的粉末(用于直接压制)或辊压颗粒更好的流动性材料。这也有助于内容物均匀性,因为流动性更好的颗粒可确保在进一步加工成片剂、棒状包装(stickpack)、小袋或瓶期间更好地控制重量。因此,本公开还提供了通过湿法制粒制造本公开颗粒的方法。通过湿法制粒产生的颗粒还通过减少与味蕾接触的药物表面积来提供另外的味道掩蔽。

[0161] WO2016/12058公开了富马酸贝达喹啉的分散片剂,其中在颗粒内使用硅化微晶纤维素。然而,颗粒内使用硅化微晶纤维素被认为会干扰湿法制粒过程,限制对获得适当尺寸和密度的颗粒所必需的该过程的控制。事实上,注意到在WO2016/12058中,颗粒形成的过程是复杂的,涉及由粘合剂和润湿剂组成的单独粘合剂级分,以及由活性成分、硅化微晶纤维素、崩解剂和助流剂组成的“颗粒内”级分。当从颗粒中省略硅化微晶纤维素和助流剂时,湿法制粒要简单得多。因此,在一个实施方案中,本公开的口服制剂的颗粒不含有硅化微晶纤维素(SMCC)或助流剂。

[0162] 在下面的实施例2中,显示用20-60％w/w颗粒内微晶纤维素观察到最快的分散时间,并且还观察到这改善了制粒过程的稳健性。具有在20-30％(w/w)之间的微晶纤维素的颗粒具有最佳的口感和适口性。因此,在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含在20-30％(w/w)之间的微晶纤维素。在更具体的实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含约20％(w/w)微晶纤维素。

[0163] 有多种不同等级的微晶纤维素是可获得的。本领域技术人员将理解所选择的等级应表现出良好的压缩性和口感。口感部分地取决于颗粒的尺寸。不超过125微米的尺寸是期望的,并且不超过50微米的尺寸是理想的。AVICEL PH101和CEOLUS KG-1000是合适的等级。CEOLUS KG-1000是最细的微晶纤维素等级,并导致改善的口感。在一个实施方案中,本公开的颗粒制剂中使用的MCC的尺寸不超过50微米。

[0164] 除了含有活性药物成分和微晶纤维素外,颗粒必须另外地包含粘合剂。粘合剂可以是天然聚合物,例如多糖或多肽或其衍生物,或合成聚合物,例如聚环氧烷(例如PEG)、聚

丙烯酸酯、聚乙烯吡咯烷酮等。也可以使用混合聚合物,例如嵌段共聚物和糖肽。在一个实施方案中,粘合剂可选自羟丙基甲基纤维素、聚维酮、麦芽糊精或淀粉1500。在另一个实施方案中,粘合剂可选自羟丙基甲基纤维素(HPMC,也称为羟丙甲纤维素)和聚维酮。

[0165] 在一个实施方案中,粘合剂是羟丙基甲基纤维素,其含有足够的羟丙基和甲氧基基团以使其具有水溶性。具有约19.0至约30.0的甲氧基取代度和约4.0至约12.0的羟丙氧基摩尔取代度的HPMC通常是水溶性的。甲氧基取代度是指纤维素分子的每个脱水葡萄糖单元中存在的甲基醚基团的平均数量。羟丙基摩尔取代度是指与纤维素分子的每个脱水葡萄糖单元反应的环氧丙烷的平均摩尔数。优选的HPMC是羟丙甲纤维素2910 3mPa·s或羟丙甲纤维素2910 5mPa·s,尤其是羟丙甲纤维素2910 3mPa·s。羟丙基甲基纤维素是美国对羟丙甲纤维素所采用的名称(参见Martindale,The Extra Pharmacopoeia,第29版,第1435页)。在四位数字"2910"中,前两位数字表示甲氧基基团的近似百分比,以及第三和第四位数字表示羟丙氧基基团的近似百分比组成;3mPa·s或5mPa·s是指示在20℃的2%水溶液的表观粘度的值。在一个实施方案中,羟丙基甲基纤维素粘合剂为羟丙甲纤维素2910 3mPa·s(即Pharmacoat®603)。

[0166] 实施例3表明,颗粒中微晶纤维素:粘合剂的比例应为≥5:1,以快速分散。在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含微晶纤维素和选自HPMC或聚维酮的粘合剂,比例为≥5:1。在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含微晶纤维素和HPMC,比例为≥5:1。在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含微晶纤维素和粘合剂,比例为约5:1至10:1。在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含微晶纤维素和粘合剂,比例为约5:1。在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含微晶纤维素和粘合剂,比例为约10:1。

[0167] 颗粒另外地含有约15-75%(w/w)的可溶性填充剂。在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含微晶纤维素、粘合剂、一种或多种可溶性填充剂和一种或多种崩解剂,但没有另外的类别的赋形剂。

[0168] 包含约15至75%w/w可溶性填充剂(例如甘露醇)的颗粒具有更高的机械强度(更低的细粉水平),以用于下游加工(例如压片、填充到瓶或小袋/棒状包装中)。合适的可溶性填充剂是多元醇,例如甘露醇、山梨醇、麦芽糖醇、木糖醇、赤藓糖醇、异麦芽酮糖醇、乳糖醇和低分子量糊精,以及糖,例如乳糖(包括无水乳糖和乳糖一水合物)、果糖、蔗糖、右旋糖和麦芽糖。在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含甘露醇。甘露醇优于乳糖,因为它具有更好的耐受性,尤其是在儿科群体中。然而,应理解,由于不相容性,活性药物成分可限制所选的可溶性填充剂。

[0169] 在颗粒中使用可溶性填充剂使颗粒中的不溶性固体的总水平保持较低,以改善口感。实施例4表明,17至75%w/w的可溶性填充剂(例如甘露醇)对于下游加工具有更大的机械强度(较低的细粒水平)。如将理解的,由于允许广泛变化的可溶性填充剂的水平,所以在颗粒中可以允许广泛不同水平的活性药物成分,这可以通过改变可溶性填充剂的水平来补偿。在一个实施方案中,可溶性填充剂是甘露醇。

[0170] 各种等级的甘露醇是可获得的。作为一个例子,与Pearlitol 50C相比,Pearlitol

160C产生更大且更好的流动的颗粒。

[0171] 本领域技术人员将理解,每日剂量中甘露醇的总量(注意多个单位剂量可以分散在载体中)应该在50mg/kg/天的建议的每日允许限制内(WHO Food additive series Toxicological monograph.616.甘露醇(WHO Food Additives Series 21)(inchem.org))。

[0172] 实施例5显示了由含有1.5-15%崩解剂的颗粒制成的片剂在少于2分钟内的分散。任何合适的崩解剂都可用于颗粒中。合适的崩解剂包括交联聚乙烯吡咯烷酮、改性纤维素胶,例如交联羧甲基纤维素钠(例如Ac-di-Sol)、羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、十二烷基硫酸钠、改性玉米淀粉、微晶纤维素、硅酸镁铝、海藻酸、海藻酸盐、粉末状纤维素、交联聚维酮(例如POLYPLASDONE XL)。可以考虑的其他崩解剂包括黄原胶、结冷胶、大豆多糖等。崩解剂的最佳量将取决于选择哪种颗粒外崩解剂,并且可以由本领域技术人员容易地确定。崩解剂导致颗粒膨胀并促进分散。

[0173] 在一个实施方案中,崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮XL-10和羟基乙酸淀粉钠。在一个实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠。在更具体的实施方案中,崩解剂是交联羧甲基纤维素钠,并且其在颗粒中以约1.5-3%w/w的量使用。在一个实施方案中,崩解剂是交联聚维酮。在更具体的实施方案中,崩解剂是交联聚维酮,并且其在颗粒中以约5-15%w/w的量使用。在一个实施方案中,崩解剂是交联聚维酮XL。在其中崩解剂为交联聚维酮的某些实施方案中,可使用精细等级的交联聚维酮(例如POLYPLASDONE XL-10)。在一个实施方案中,崩解剂为羟基乙酸淀粉钠。在更具体的实施方案中,崩解剂为羟基乙酸淀粉钠,并且其在颗粒中以约3-5%w/w的量使用。应理解,活性药物成分可基于不相容性影响崩解剂的选择。

[0174] 本公开的颗粒可以与甜味剂(也可以称为掩味剂或调味剂)混合,以用于味道掩蔽并改善患者的可接受性和依从性。是否需要单独的甜味剂取决于因素例如活性药剂的味道。味道可接受性对于每日一次的慢性给药很重要,特别是在儿科群体中。因此,可能需要将单独的甜味剂与本公开的颗粒混合,但需要注意的是,用作可溶性颗粒内填充剂的一些可能的赋形剂是糖,并且也可能对适口性产生积极影响。合适的甜味剂包括糖和人工甜味剂。FDA批准了五种用于儿童的人工甜味剂:三氯蔗糖、阿斯巴甜、纽甜、乙酰磺胺酸钾和糖精。在一个实施方案中,甜味剂是三氯蔗糖或纽甜。在更具体的实施方案中,甜味剂是纽甜或三氯蔗糖,并以1-3%w/w的本公开口服制剂使用。在存在非常苦的药物的情况下,三氯蔗糖也可以与乙酰磺胺酸钾或纽甜组合使用,或者可以单独被纽甜代替,纽甜比三氯蔗糖甜~x20倍。在一个实施方案中,甜味剂(例如纽甜)与调味剂一起在口服制剂中使用。

[0175] 在一个实施方案中,本公开的颗粒不含有任何润滑剂。在一个实施方案中,本公开的颗粒不含有任何表面活性剂。

[0176] 本公开的一个方面是制备本公开的颗粒的方法。颗粒可以通过任何合适的方法制备,例如直接压制、干法制粒或湿法制粒。在一个实施方案中,采用湿法制粒方法。

[0177] 本公开的颗粒还可以进一步加工以通过压制形成片剂。本公开的颗粒的密度不受压制形成片剂的显著影响,并且保持在0.4-0.6g/mL的范围内。

[0178] 本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0179] a)至多约60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0180] b)约15-75％(w/w)的可溶性填充剂;

[0181] c)约20-60％(w/w)的微晶纤维素;

[0182] d)约2-5％(w/w)的HPMC;和

[0183] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂;

[0184] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0185] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0186] 本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0187] a)至多约60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0188] b)约15-75％(w/w)的甘露醇;

[0189] c)约20-60％(w/w)的微晶纤维素;

[0190] d)约2-5％(w/w)的粘合剂;和

[0191] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂;

[0192] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0193] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0194] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0195] a)至多约60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0196] b)约15-75％(w/w)的甘露醇;

[0197] c)约20-60％(w/w)的微晶纤维素;

[0198] d)约2-5％(w/w)的HPMC;和

[0199] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂,该崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或交联聚维酮;

[0200] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0201] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0202] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0203] a)约0.1-60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0204] b)约15-75％(w/w)的甘露醇;

[0205] c)约20-60％(w/w)的微晶纤维素;

[0206] d)约2-5％(w/w)的HPMC;和

[0207] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂,该崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或交联聚维酮;

[0208] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0209] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0210] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0211] a)至多约60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0212] b)约15-75％(w/w)的甘露醇;

[0213] c)约20-30％(w/w)的微晶纤维素;

[0214] d)约2-5％(w/w)的HPMC;和

[0215] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂,该崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或交联聚维酮;

[0216] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0217] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0218] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0219] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0220] a)约0.1-60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0221] b)约15-75％(w/w)的甘露醇;

[0222] c)约20-30％(w/w)的微晶纤维素;

[0223] d)约2-5％(w/w)的HPMC;和

[0224] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂,该崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或交联聚维酮;

[0225] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0226] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0227] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0228] a)至多约60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0229] b)约15-75％(w/w)的甘露醇;

[0230] c)约20-30％(w/w)的微晶纤维素;

[0231] d)约2-5％(w/w)的HPMC;和

[0232] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂,该崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或交联聚维酮;

[0233] 其中微晶纤维素与HPMC的比例为约5:1至10:1;并且

[0234] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0235] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0236] a)约0.1-60％(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0237] b)约15-75％(w/w)的甘露醇;

[0238] c)约20-30％(w/w)的微晶纤维素;

[0239] d)约2-5％(w/w)的HPMC;和

[0240] e)约1.5-15％(w/w)的崩解剂,该崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或交联聚维酮;

[0241] 其中微晶纤维素与HPMC的比例为约5:1至10:1;并且

[0242] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0243] 在一个实施方案中,本公开的上述任何制剂另外地包含约1-3％(w/w)的甜味剂。

[0244] 在一个实施方案中,本公开的颗粒存在于一次性使用的棒状包装或小袋中。在另

一个实施方案中,本公开的颗粒存在于一次性使用或多次使用的瓶或容器中。因此,本公开提供了含有本公开的颗粒的容器,例如棒状包装、小袋、瓶或其他容器。本公开的颗粒适合用于通过溶解在水中来摄取。

[0245] 在一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒在一次性使用或多次使用的瓶或容器中,该颗粒包含

[0246] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0247] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0248] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0249] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0250] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0251] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0252] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并具有≤30%的Carr指数值和≥10的FFc值。

[0253] 在一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒在一次性使用的容器中,该颗粒包含

[0254] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0255] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0256] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0257] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0258] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0259] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0260] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并具有≤30%的Carr指数值和≥10的FFc值。

[0261] 在一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒在一次性使用的容器中,该颗粒包含

[0262] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0263] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0264] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0265] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0266] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0267] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0268] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,并且其中一个单位剂量的颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

[0269] 吉泊达星、卡替拉韦和达普司他颗粒

[0270] 在一个实施方案中,本公开的颗粒包含吉泊达星或其药学上可接受的盐。

[0271] 国际专利申请公开号WO 2021/219637(以其整体并入本文)描述了吉泊达星的某些结晶形式,包括吉泊达星甲磺酸盐二水合物、吉泊达星甲磺酸盐无水合物、吉泊达星甲磺酸盐一水合物和吉泊达星无水合物(游离碱)。

[0272] 如上所提到的,吉泊达星是粘着或黏性的,流动性差且味苦。这使得它难以配制,

尤其是作为用于难以吞咽(例如儿科患者)的制剂。吉泊达星的这些具有挑战性的特性被本公开的口服制剂克服,尽管吉泊达星具有固有的特性,但该口服制剂令人惊讶地在水中自由流动和可分散。

[0273] 在一个实施方案中,本公开的颗粒包含吉泊达星甲磺酸盐二水合物、吉泊达星甲磺酸盐无水合物和/或吉泊达星无水合物。

[0274] 在一个实施方案中,本公开的颗粒包含吉泊达星甲磺酸盐二水合物。

[0275] 在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约40-60%w/w吉泊达星或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约45-60%w/w吉泊达星或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约50-60%w/w吉泊达星或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约55-60%w/w吉泊达星或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约60%w/w吉泊达星或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约55、56、57、58、59或60%w/w吉泊达星或其药学上可接受的盐。

[0276] 在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约40-60%w/w吉泊达星甲磺酸盐二水合物。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约45-60%w/w吉泊达星甲磺酸盐二水合物。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约50-60%w/w吉泊达星甲磺酸盐二水合物。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约55-60%w/w吉泊达星甲磺酸盐二水合物。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约55、56、57、58、59或60%w/w吉泊达星甲磺酸盐二水合物。在一个实施方案中,本公开的颗粒包含约60%w/w吉泊达星甲磺酸盐二水合物。

[0277] 因此,在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0278] a)至多约60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0279] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0280] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0281] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0282] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0283] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0284] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0285] 在一个实施方案中,提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0286] a)至多约60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0287] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0288] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0289] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0290] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0291] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0292] 其中颗粒的直径为约80至约250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0293] 在一个实施方案中,颗粒包含约40-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,颗粒包含约45-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,颗粒包含约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐。在一个实施

方案中,颗粒包含约55-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐。

[0294] 在一个实施方案中,可溶性填充剂是甘露醇。

[0295] 在一个实施方案中,粘合剂是HPMC。

[0296] 在一个实施方案中,崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或交联聚维酮。在一个实施方案中,崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。

[0297] 在一个实施方案中,微晶纤维素与HPMC的比例为约5:1至10:1。

[0298] 因此,在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0299] a)至多约60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0300] b)约15-75%(w/w)的甘露醇;

[0301] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0302] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0303] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0304] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0305] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0306] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0307] a)至多约60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0308] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0309] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0310] d)约2-5%(w/w)的HPMC;和

[0311] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0312] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0313] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0314] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0315] a)至多约60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0316] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0317] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0318] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0319] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0320] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例为约5:1至10:1;并且

[0321] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0322] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0323] a)至多约60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0324] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0325] c)约20-30%(w/w)的微晶纤维素;

[0326] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0327] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0328] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0329] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0330] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0331] a)约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0332] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0333] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0334] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0335] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0336] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0337] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0338] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0339] a)约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0340] b)约15-26.5%(w/w)的可溶性填充剂;

[0341] c)约20-31.5%(w/w)的微晶纤维素;

[0342] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0343] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0344] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0345] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0346] 在一个实施方案中,本公开提供了吉泊达星颗粒的口服制剂,该吉泊达星颗粒包含:

[0347] a)约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0348] b)约15-26.5%(w/w)的甘露醇;

[0349] c)约20-31.5%(w/w)的微晶纤维素;

[0350] d)约2-5%(w/w)的HPMC;和

[0351] e)约1.5-3%(w/w)的交联羧甲基纤维素钠;

[0352] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0353] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0354] 在一个实施方案中,本公开提供了吉泊达星颗粒的口服制剂,该吉泊达星颗粒包含:

[0355] a)约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0356] b)约15-26.5%(w/w)的甘露醇;

[0357] c)约20-31.5%(w/w)的微晶纤维素;

[0358] d)约2-5%(w/w)的HPMC;和

[0359] e)约1.5-3%(w/w)的交联羧甲基纤维素钠;

[0360] 其中微晶纤维素与HPMC的比例为约5:1至10:1;并且

[0361] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0362] 在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0363] a)约55-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0364] b)约15-21.5%(w/w)的可溶性填充剂;

[0365] c)约20-26.5%(w/w)的微晶纤维素;

[0366] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0367] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0368] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0369] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0370] 在一个实施方案中,本公开的吉泊达星的口服制剂另外地包含甜味剂。在一个实施方案中,甜味剂以口服制剂的约1-3%(w/w)添加。在一个实施方案中,在本公开的颗粒形成后(即颗粒外)添加甜味剂并与颗粒混合。在一个实施方案中,添加纽甜并与本公开的吉泊达星颗粒(即颗粒外)混合。在一个实施方案中,纽甜以约1%w/w添加。

[0371] 换句话说,在一个实施方案中,提供了口服制剂,其包含颗粒和颗粒外部分。颗粒如本文所定义。颗粒外部分可包含甜味剂和/或调味剂,其中甜味剂选自三氯蔗糖、阿斯巴甜、纽甜、乙酰磺胺酸钾和糖精。在一个实施方案中,甜味剂是三氯蔗糖或纽甜。在更具体的实施方案中,甜味剂是纽甜或三氯蔗糖,并以约1-3%w/w的总口服制剂(颗粒和颗粒外部分)的量存在。在一个实施方案中,调味剂以约2-3%w/w的总口服制剂的量存在。

[0372] 在一个实施方案中,颗粒外部分可进一步包含润滑剂。在一个实施方案中,润滑剂以0.5-3%w/w的总口服制剂的量存在。在一个实施方案中,润滑剂以0.5-1.5%w/w的总口服制剂的量存在。

[0373] 合适的润滑剂是药学上可接受的润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石粉、聚乙二醇、十二烷基硫酸钠、十二烷基硫酸镁。润滑剂的选择必须考虑与活性药物成分的不相容性。在一个实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁(例如LIGAMED)。在更具体的实施方案中,润滑剂是硬脂酸镁,并且其以总口服制剂的1%(w/w)的水平使用。

[0374] 在一个实施方案中,本公开提供了吉泊达星颗粒的口服制剂或包含吉泊达星颗粒的口服制剂,该颗粒由以下组成:

[0375] a)约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0376] b)约15-75%(w/w)的甘露醇;

[0377] c)约20-31.5%(w/w)的微晶纤维素;

[0378] d)约2-5%(w/w)的HPMC;和

[0379] e)约1.5-3%(w/w)的交联羧甲基纤维素钠;

[0380] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0381] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL;

[0382] 并且其中任选地将颗粒与约1-3%(w/w)的甜味剂混合。

[0383] 在一个实施方案中,本公开提供了吉泊达星颗粒的口服制剂或包含吉泊达星颗粒的口服制剂,该颗粒由以下组成:

[0384] a)约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0385] b)约15-26.5%(w/w)的甘露醇;

[0386] c)约20-31.5%(w/w)的微晶纤维素;

[0387] d)约2-5%(w/w)的HPMC;和

[0388] e)约1.5-3%(w/w)的交联羧甲基纤维素钠;

[0389] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0390] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL;

[0391] 并且其中任选地颗粒与约1-3%(w/w)的甜味剂混合。

[0392] 在一个实施方案中,本公开提供了包含吉泊达星颗粒的口服制剂,该颗粒由以下组成:

[0393] a)约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0394] b)约15-26.5%(w/w)的甘露醇;

[0395] c)约20-31.5%(w/w)的微晶纤维素;

[0396] d)约2-5%(w/w)的HPMC;和

[0397] e)约1.5-3%(w/w)的交联羧甲基纤维素钠;

[0398] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0399] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL;

[0400] 并且其中任选地该颗粒与约1-3%(w/w)的甜味剂混合。

[0401] 在另一个实施方案中,本公开提供了包含吉泊达星颗粒的口服制剂,该颗粒由以下组成:

[0402] a)约50-60%(w/w)的吉泊达星或其药学上可接受的盐;

[0403] b)约15-26.5%(w/w)的甘露醇;

[0404] c)约20-31.5%(w/w)的微晶纤维素;

[0405] d)约2-5%(w/w)的HPMC;和

[0406] e)约1.5-3%(w/w)的交联羧甲基纤维素钠;

[0407] 其中微晶纤维素与HPMC的比例≥5:1;并且

[0408] 其中颗粒的直径为约80至约250微米,密度为0.4-0.6g/mL;

[0409] 并且其中任选地该颗粒与约1-3%(w/w)的甜味剂混合。

[0410] 在实施方案中,本公开提供了吉泊达星颗粒的口服制剂,其中包含500mg或750mg吉泊达星(以游离碱测量)的单位剂量颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

[0411] 在一个实施方案中,本公开的吉泊达星或其药学上可接受的盐的口服制剂存在于一次性使用的棒状包装或小袋中。因此,本公开提供了一次性使用的棒状包装或小袋,其含有本公开的包含吉泊达星或其药学上可接受的盐的颗粒。在一个实施方案中,棒状包装或小袋含有200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、725mg、750mg、775mg或800mg的吉泊达星(以游离碱测量)的剂量。在一个实施方案中,棒状包装或小袋含有325、500、650或750mg的吉泊达星(以游离碱测量)的单位剂量。在一个实施方案中,棒状包装或小袋含有500或750mg吉泊达星(以游离碱测量)的单位剂量。

[0412] 本公开还提供了含有本公开颗粒的瓶或容器,该颗粒包含吉泊达星或其药学上可接受的盐。因此,在另一个实施方案中,吉泊达星或其药学上可接受的盐的口服制剂在一次

性使用的瓶或容器中,其含有1500mg吉泊达星(以游离碱测量)。

[0413] 在一个实施方案中,本公开的颗粒包含达普司他或其药学上可接受的盐。达普司他为化合物N-[(1,3-二环己基-6-羟基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-5-嘧啶基)羰基]甘氨酸的USAN、INN和JAN名称(该化合物的IUPAC名称为N-[(1,3-二环己基六氢-2,4,6-三氧代嘧啶-5-基)羰基]甘氨酸)。达普司他是HIF脯氨酰羟化酶抑制剂,其正在开发用于在处于透析和未处于透析的患者中治疗与慢性肾病相关的贫血。在儿童(包括3个月大的婴儿)中很少发生与慢性肾病相关贫血。如上所提到的,透析患者需要限制体积摄入,因此对于达普司他,能够快速分散在非常小的体积中产生可口悬浮液的可分散口服制剂(例如颗粒或片剂)是非常期望的。因此,在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含达普司他或其药学上可接受的盐,其中单位剂量的颗粒在30mL定量杯中使用轻轻打旋1-3min分散在5mL水中。单位剂量的颗粒可以是片剂的形式。

[0414] 达普司他表现出酮/烯醇互变异构。达普司他的所有互变异构体(包括其混合物)均旨在涵盖在本公开的范围内。

[0415] 因此,在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0416] a)至多约60%(w/w)的达普司他或其药学上可接受的盐;

[0417] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0418] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0419] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0420] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0421] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0422] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0423] 在一个实施方案中,本公开的颗粒包含卡替拉韦或其药学上可接受的盐,例如卡替拉韦钠。因此,在一个实施方案中,本公开提供了颗粒的口服制剂或包含颗粒的口服制剂,该颗粒包含

[0424] a)至多约60%(w/w)的卡替拉韦或其药学上可接受的盐;

[0425] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0426] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0427] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0428] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0429] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0430] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0431] 在一个实施方案中,本公开提供了以下的颗粒的口服制剂:

[0432]

强度(mg)	0.25*	1.5*	2*	500 或 750** 单位剂量	5*
组分	达普司他(% w/w)			吉泊达星(% w/w)	卡替拉韦钠(% w/w)
API	0.3	2.0	2.7	57.8	7.9
甘露醇(可溶性填充剂)	74.7	73.0	72.3	15.2	55.1
微晶纤维素	20.0	20.0	20.0	20.0	30.0
崩解剂	3.0[a]	3.0[a]	3.0[a]	3.0[a]	4.0[b]
HPMC(粘合剂)	2.0	2.0	2.0	4.0	3.0

[0433] *以游离酸测量

[0434] **以游离碱测量

[0435] [a]交联羧甲基纤维素钠

[0436] [b]羟基乙酸淀粉钠

[0437] 医疗用途

[0438] 本公开提供了用于疗法的本公开的口服制剂。

[0439] 本申请提供了治疗细菌感染的方法,其包括向有需要的人类受试者施用本公开的口服制剂,该制剂包含吉泊达星或其药学上可接受的盐。细菌感染可以由广泛范围的生物体引起,包括革兰氏阴性和革兰氏阳性生物体,并且感染包括但不限于上呼吸道和/或下呼吸道感染、皮肤和软组织感染、尿路感染和淋病。在一些实施方案中,感染是尿路感染。在一些实施方案中,感染是淋病。使用吉泊达星治疗细菌感染的方法公开于WO2008/128942、WO2016/027249和WO2020/201833中,所有这些文献均通过引用整体并入本文中。

[0440] 在一些实施方案中,感染是由大肠杆菌(E.coli)、腐生葡萄球菌、克氏柠檬酸杆菌或肺炎克雷伯菌(K.pneumoniae)引起的尿路感染。在一些实施方案中,感染是由E.coli引起的尿路感染。在另一个实施方案中,感染是由淋病奈瑟菌引起的淋病。

[0441] 因此,本公开提供了包含吉泊达星或其药学上可接受的盐的本公开的口服制剂,用于在人类受试者中治疗细菌感染。在一个实施方案中,该感染是uUTI或淋病。本公开还提供了吉泊达星或其药学上可接受的盐在制造用于在人类受试者中治疗细菌感染的本公开的口服制剂中的用途。在一个实施方案中,该感染是uUTI或淋病。在另一个实施方案中,本公开提供了在有需要的人类受试者中治疗细菌感染的方法,其包括向所述人类施用包含吉泊达星或其药学上可接受的盐的本公开的颗粒。

[0442] 在特定实施方案中,人类受试者是18岁以下的儿科患者。在一个实施方案中,人类受试者是12岁以下的儿科患者。在一个实施方案中,人类受试者是6岁以下的儿科患者。在一个实施方案中,人类受试者是在6至12岁之间的儿科患者。在一个实施方案中,人类受试者是在3个月至12岁之间的儿科患者。在另一个实施方案中,人类受试者是8岁以下的儿科患者。在更特定的实施方案中,人类受试者是在3个月至8岁之间的儿科患者。

[0443] 在一个实施方案中,人类受试者是儿科受试者、青少年受试者或成年女性受试者。

[0444] 如本文所使用的,术语“治疗”是指缓解特定病症、消除或减轻病症的一种或多种

症状、减缓或消除病症的进展、以及防止或延缓病症在先前受折磨或诊断的患者或受试者中的复发。

[0445] 如本文所使用的,术语“有效量”是指将引发由例如研究人员或临床医生所寻求的组织、系统、动物或人类受试者的生物学或医学反应的药物或药剂的量。

[0446] 在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的颗粒,其中吉泊达星以500、750或1500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,取决于年龄组和/或体重。

[0447] 在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者体重在10至20kg之间,并且吉泊达星颗粒以500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续2、3、4或5天。在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者体重在10至20kg之间,并且吉泊达星颗粒以500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续5天。

[0448] 在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者体重在20至40kg之间,并且吉泊达星颗粒以750mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续2、3、4或5天。在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者体重在20至40kg之间,并且吉泊达星颗粒以750mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续5天。在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者体重为40kg或以上,并且吉泊达星颗粒以1500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续2、3、4或5天。在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者体重为40kg或以上,并且吉泊达星颗粒以1500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续5天。

[0449] 在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者的年龄在2-6岁之间,并且吉泊达星颗粒以500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续2、3、4或5天。在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者的年龄在2-6岁之间,并且吉泊达星颗粒以500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续5天。

[0450] 在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者的年龄在6-12岁之间,并且吉泊达星颗粒以750mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续2、3、4或5天。在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者的年龄在6-12岁之间,并且吉泊达星颗粒以750mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续5天。

[0451] 在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者年龄超过12岁,并且

吉泊达星颗粒以1500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续2、3、4或5天。在一个实施方案中,本申请提供了治疗尿路感染(UTI)的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本公开的吉泊达星颗粒,其中受试者年龄超过12岁,并且吉泊达星颗粒以500mg施用,每日两次,间隔6-12小时,持续5天。

[0452] 在一个实施方案中,在本公开的上述任何一种治疗UTI的方法中,每日两次的剂量是间隔约12小时服用。在一个实施方案中,UTI是非复杂性UTI。具体地,本申请的颗粒以单位剂量存在,并且优选每日服用1至5次,例如每日一次或两次,以达到期望的作用。

[0453] 在一个实施方案中,本公开的吉泊达星颗粒每日施用两次。在一个实施方案中,吉泊达星施用连续的2、3、4、5、6或7天中的任意一个。在一个实施方案中,在本申请的任一方面,吉泊达星施用连续的5天。

[0454] 在另一个实施方案中,本申请提供了治疗淋病奈瑟菌感染的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用本文公开的吉泊达星颗粒,其中吉泊达星颗粒施用两次,每次3000mg,间隔6-12小时。在一个实施方案中,吉泊达星颗粒施用两次,每次3000mg,间隔10-12小时。

[0455] 达普司他颗粒可用于疗法,更具体地,用于治疗贫血。在特定实施方案中,本公开的达普司他颗粒可用于治疗与慢性肾病相关的贫血(也称为肾性贫血)。在又另一个实施方案中,本公开提供了达普司他或其药学上可接受的盐在制造用于治疗由于慢性肾病引起的贫血的本公开的达普司他颗粒中的用途。在另一个实施方案中,本公开提供了用于在有需要的受试者中治疗由于慢性肾病引起的贫血的方法,其包括向所述受试者施用本公开的达普司他颗粒。

[0456] 制造

[0457] 本公开的一个方面是制备本公开的颗粒的方法。颗粒可以通过任何合适的方法制备,例如直接压制、干法制粒或湿法制粒。在一个实施方案中,采用湿法制粒方法。在湿法制粒中,颗粒可以通过将相关成分与媒介物接触或混合来制备,该媒介物可以是水性或非水性的,或组合。在一个实施方案中,媒介物是水(qs),更具体地是纯净水(qs)。在一个实施方案中,这种湿法制粒方法是批量高剪切制粒方法。与顶部喷雾制粒或干法制粒(即辊压)相比,使用批量高剪切湿法制粒方法导致更好地控制颗粒尺寸并降低细粉的水平。

[0458] 如实施例4所示,在颗粒中使用可溶性填充剂改善了湿法制粒,并且包含15至75%w/w可溶性填充剂(例如甘露醇)的颗粒对于下游加工具有更大的机械强度(更低的细粉水平)。

[0459] 使用批量高剪切湿法制粒方法导致改善颗粒特性(流动特性、粒径分布控制、细粉水平),并通过减少与味蕾接触的药物表面积来改善颗粒的适口性。

[0460] 以下为实施方案的示例:

[0461] 1.颗粒的口服剂型,该颗粒包含

[0462] a)至多约60%(w/w)的一种或多种活性药物成分;

[0463] b)约15-75%(w/w)的可溶性填充剂;

[0464] c)约20-60%(w/w)的微晶纤维素;

[0465] d)约2-5%(w/w)的粘合剂;和

[0466] e)约1.5-15%(w/w)的崩解剂;

[0467] 其中微晶纤维素与粘合剂的比例≥5:1;并且

[0468] 其中颗粒的直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL。

[0469] 2.根据条款1的口服制剂,其中该颗粒具有≤30%的Carr指数值且≥10的FFc值。

[0470] 3.根据条款1或条款2的口服制剂,其中一个单位剂量的颗粒在3分钟或更短时间内在60mL定量杯中使用轻轻打旋完全分散在15mL水中。

[0471] 4.根据条款1-3中任一项的口服制剂,其中所述粘合剂是HPMC或聚维酮。

[0472] 5.根据条款1-4中任一项的口服制剂,其中所述微晶纤维素和粘合剂的比例为约5:1至10:1。

[0473] 6.根据条款1-5中任一项的口服制剂,其中所述可溶性填充剂是甘露醇。

[0474] 7.根据条款1-6中任一项的口服制剂,其中所述崩解剂选自交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮和羟基乙酸淀粉钠。

[0475] 8.根据条款1-7中任一项的口服制剂,其中所述活性药物成分是吉泊达星或其药学上可接受的盐。

[0476] 9.根据条款8的口服制剂,其中颗粒包含吉泊达星甲磺酸盐二水合物。

[0477] 10.根据条款1-9中任一项的口服制剂用于疗法。

[0478] 11.根据条款8-9的口服制剂用于在人类受试者中治疗细菌感染。

[0479] 12.吉泊达星或其药学上可接受的盐在制造根据条款1-9中任一项所述的用于在人类受试者中治疗细菌感染的口服制剂中的用途。

[0480] 13.治疗细菌感染的方法,其包括以治疗有效量在有需要的人类受试者中施用根据条款8-9的口服制剂。

[0481] 14.根据条款12-13的用途或方法,其中所述人类受试者是12岁以下的儿科患者。

[0482] 15.制造根据条款1-9中任一项的口服制剂的方法,其中该颗粒通过湿法制粒形成。

实施例

[0483] 测量分散时间的方案:

[0484] 方法1(颗粒):使用患者使用说明方法测量分散时间,其中将相当于一个单位剂量API的颗粒量(例如750mg当量吉泊达星游离碱)在60mL定量杯中使用轻轻打旋来分散在15mL水中。测量形成均匀精细分散体的时间。

[0485] 方法2(片剂):使用USP方法<701>测量崩解度

[0486] 方法3(片剂):使用患者使用说明方法测量分散性,其中在30mL定量杯中使用轻轻打旋1-3min将1至4片片剂分散在5mL水中,并将5至8片片剂分散在10mL水中。

[0487] 观察到使用方法2和3测量的分散时间显示出良好的相关性。所有使用颗粒的实施例均使用方法1。所有使用片剂的实施例均使用方法2或3。

[0488] 实施例1-颗粒尺寸

[0489] 颗粒直径≤250微米,密度为0.4-0.6g/mL,其通过了欧洲药典分散细度测试,并且其在少于60s内即非常快速的分散在水中,形成均匀的精细分散体。具有300微米的中值尺寸的颗粒太大,未能通过欧洲药典分散细度测试。

[0490] 以下所有颗粒均具有良好的流动性和良好的含量均匀性,Carr指数<30%,且FFc

值≥10。

[0491] 表1

[0492]

制剂	颗粒中值尺寸(微米)	颗粒密度(g/mL)	分散时间(秒)
4	82	0.48	73
4	102	0.49	12
4	120	0.47	13
4	133	0.53	56
4	149	0.52	23

[0493]

4	163	0.60	16
4	176	0.57	12
4	243	0.58	12

[0494] 制剂4的组成如下表2所示。

[0495] 表2

[0496]

组分	制剂 4 (% w/w)
API(吉泊达星甲磺酸盐二水合物)	57.8
甘露醇	17.2
MCC	20.0
羟丙甲纤维素	2.0
交联羧甲基纤维素钠	3.0
总共	100.0

[0497] 如上所述,口服制剂可进一步包含颗粒外部分。下表提供了包含制剂4的颗粒和颗粒外部分的口服制剂的示例。

[0498] 表2a

[0499]

组分	制剂 4(% w/w)
颗粒	
API(吉泊达星甲磺酸盐二水合物)	57.8
甘露醇	17.2
MCC	20.0
羟丙甲纤维素	2.0
交联羧甲基纤维素钠	3.0
总共	100.0
颗粒外	
纽甜	1.0
甜橙香精	2.6
硬脂酸镁	1.0

[0500] 实施例2-MCC含量

[0501] 表3a显示,含有20-60%w/w微晶纤维素(MCC)的颗粒在水中迅速分散。使用分散测试方法1。本实施例中使用的制剂4的颗粒中值尺寸为149微米(制剂5和6的颗粒尺寸未测试)。在测试的量中,用20%w/w微晶纤维素观察到吉泊达星颗粒的最快分散时间,并且这对于制粒方法的稳健性也是最佳的。

[0502] 表3a

[0503]

制剂	API	颗粒内微晶纤维素的量(% w/w)	剂型	分散时间(秒)
4	吉泊达星甲磺酸盐二水合物	20	颗粒	23
5	吉泊达星甲磺酸盐二水合物	0	颗粒	111
6	吉泊达星甲磺酸盐二水合物	10	颗粒	118

[0504] 表3b显示了由含有20-60%w/w微晶纤维素(MCC)的颗粒制成的片剂的快速分散时间。使用了分散测试方法2和3。虽然测试的剂型是片剂,但由于颗粒的尺寸、密度和组成,片剂中的颗粒有助于片剂的快速分散。压制成片剂会使颗粒的分散更具挑战性,但结果仍然显示片剂在少于2分钟内完全分散。

[0505] 表3b

[0506]

制剂	API	颗粒内微晶纤维素的量(% w/w)	剂型	分散时间(秒)
1	达普司他	20	片剂	21
2	达普司他	20	片剂	7
3	卡替拉韦钠	30	片剂	30 或 21
8	达普司他	60	片剂	107
9	达普司他	60	片剂	63

[0507] 表4给出了制剂1、2、3、4、5、6、8、9的组成。表中所示的颗粒内组分为颗粒的组分。制剂1、2、3、8和9的另外的片剂组分在表中显示为“片剂制剂”。

[0508] 表4

[0509]

组分	制剂1(% w/w)	制剂2(% w/w)	制剂3(% w/w)	制剂4(% w/w)	制剂5(% w/w)	制剂6(% w/w)	制剂8(% w/w)	制剂9(% w/w)
颗粒内制剂								
药物物质	0.3	2.7	7.9	57.8	57.8	57.8	0.3	3.3
甘露醇	74.7	72.3	55.1	17.2	37.2	27.2	32.7	29.7
MCC	20.0	20.0	30.0	20.0	0	10.0	60.0	60.0
羟丙甲纤维素	2.0	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0	4.0	4.0
交联羧甲基纤维素钠	3.0	3.0	0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
羟基乙酸淀粉钠	0	0	4.0	0	0	0	0	0
总共	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
片剂制剂								
颗粒	75.0	75.0	44.4	-	-	-	75.1	75.1
SMCC/MCC	20.5	20.5	42.6	-	-	-	20.9	21.4
交联羧甲基纤维素钠	3.0	3.0	0	-	-	-	3.0	3.0
交联聚维酮XL-10	0	0	10.0	-	-	-	0	0
三氯蔗糖	1.0	1.0	1.0	-	-	-	0	0
硬脂酸镁	0.5	0.5	0	-	-	-	1.0	0.5
硬脂酰富马酸钠	0	0	2.0	-	-	-	0	0
总共	100.0	100.0	100.0	-	-	-	100.0	100.0

[0510] 实施例3-MCC粘合剂比例

[0511] 表5显示,具有5:1至10:1的MCC:粘合剂比例的吉泊达星颗粒在水中分散非常快。

[0512] 表5

[0513]

制剂	API	MCC:粘合剂比例	剂型	分散时间(秒)
4	吉泊达星甲磺酸盐二水合物	10:1	颗粒	23
7	吉泊达星甲磺酸盐二水合物	5:1	颗粒	<60

[0514] 制剂4和7的组成见表6。

[0515] 表6

[0516]

组分	制剂4(%w/w)	制剂7(%w/w)
药物物质	57.8	57.8
甘露醇	17.2	15.2
MCC	20.0	20.0
粘合剂(羟丙甲纤维素)	2.0	4.0
交联羧甲基纤维素钠	3.0	3.0
总共	100.0	100.0

[0517] 实施例4-可溶性填充剂

[0518] 表7显示,除MCC外还包含可溶性填充剂的颗粒和由颗粒制成的片剂具有较低量的不溶性固体,并因此口感有所改善。

[0519] 制剂4以颗粒和片剂进行测试。制剂4的分散时间是通过颗粒测量的(未添加颗粒外组分且在压制之前)。片剂制剂1、3、4和8的分散时间是从片剂剂型中测量的,目标平均片剂抗拉强度为2MPa(±0.5MPa)。由于颗粒的尺寸、密度和组成,当压制成片剂时,片剂中的颗粒有助于片剂的快速分散。压制成片剂会使颗粒的分散更具挑战性,但结果仍然表明在少于2分钟内完全分散。

[0520] 表7

[0521]

制剂	API	可溶性颗粒内填充剂(甘露醇)的量	不溶性颗粒内填充剂(MCC)的量(%w/w)	颗粒内不溶性固体/MCC的量(mg/单位剂量)–口	颗粒中的细粉%–颗粒机械强度、制造方法稳健性的替代物	剂型	分散时间(秒)

[0522]

		(% w/w)		感的替代物			
1	达普司他	75	20	15	7.9	片剂	21
3	卡替拉韦钠	55	30	20	6.3	片剂	30
4	吉泊达星甲磺酸盐二水合物	17	20	145.6	2.3	片剂	116
4	吉泊达星甲磺酸盐二水合物	17	20	145.6	0.45	颗粒	23
8	达普司他	33	60	45	7.2	片剂	107

[0523] 表8显示了制剂1、3、4和8的组成。如上所述，制剂4既作为仅包含以下颗粒内组分的颗粒进行测试，也单独作为包含以下片剂制剂组分的压制片剂形式进行测试。

[0524] 表8

[0525]

组分	制剂 1(% w/w)	制剂 3(% w/w)	制剂 4(% w/w)	制剂 8(% w/w)
颗粒内制剂				
药物物质	0.3	7.9	57.8	0.3
甘露醇	74.7	55.1	17.2	32.7
MCC	20.0	30.0	20.0	60.0
羟丙甲纤维素	2.0	3.0	2.0	4.0
交联羧甲基纤维素钠	3.0	0	3.0	3.0
羟基乙酸淀粉钠	0	4.0	0	0
总共	100.0	100.0	100.0	100.0
片剂制剂				
颗粒	75.0	44.4	56.0	75.1
SMCC 和/或 MCC	20.5	42.6	33.0	20.9
交联羧甲基纤维素钠	3.0	0	6.0	3.0
交联聚维酮 XL-10	0	10.0	0	0
三氯蔗糖	1.0	1.0	1.5	0

[0526]

乙酰磺胺酸钾	0	0	3.0	0
硬脂酸镁	0.5	0	0	1.0
硬脂酰富马酸钠	0	2.0	0.5	0
总共	100.0	100.0	100.0	100.0

[0527] 实施例5-崩解剂

[0528] 表9显示,包含颗粒内崩解剂(例如交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠和交联聚维酮XL-10)的颗粒在压制成目标平均抗拉强度为2MPa(±0.5MPa)的片剂时,在少于3min内分散。1.5-3%w/w交联羧甲基纤维素钠、5-15%w/w交联聚维酮XL和3-5%w/w羟基乙酸淀粉钠被成功用于颗粒中,以生产快速分散药物产品(30s内分散)。上述测试方法2和3用于测量片剂分散/崩解。表9显示了包含颗粒的片剂的崩解时间,该颗粒含有最佳水平的崩解剂:3%w/w交联羧甲基纤维素钠、4%w/w羟基乙酸淀粉钠和5%w/w交联聚维酮XL-10。

[0529] 表9

[0530]

制剂	API	颗粒内崩解剂	颗粒内崩解剂的量(% w/w)	片剂崩解时间(秒)
1	达普司他	交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol®)	3.0	21
3	卡替拉韦钠	羟基乙酸淀粉钠(Glycolys®)	4.0	30
10	达普司他	交联聚维酮 XL-10(Polyplasdone® XL-10)	5.0	105

[0531] 表10显示了制剂1、3和10的组成。

[0532] 表10

[0533]

组分	制剂 1(% w/w)	制剂 3(% w/w)	制剂 10(% w/w)
颗粒内制剂			
药物物质	0.3	7.9	0.1
甘露醇	74.7	55.1	31.9
MCC	20.0	30.0	60.0
羟丙甲纤维素	2.0	3.0	0

[0534]

聚维酮	0	0	3.0
交联羧甲基纤维素钠	3.0	0	0
羟基乙酸淀粉钠	0	4.0	0
交联聚维酮 XL-10	0	0	5.0
总共	100.0	100.0	100.0
片剂制剂			
颗粒	75.0	44.4	83.3
SMCC 和/或 MCC	20.5	42.6	4.7
交联羧甲基纤维素钠	3.0	0	0
交联聚维酮 XL-10	0	10.0	10.0
三氯蔗糖	1.0	1.0	0
硬脂酸镁	0.5	0	0
硬脂酰富马酸钠	0	2.0	2.0
总共	100.0	100.0	100.0

[0535] 实施例6

[0536] 口服颗粒制剂剂量的其他实例包括：

[0537] 表11

[0538]

强度(mg)	0.25*	1.5*	2*	500 或 750** 单位剂量	5*
组分	达普司他(% w/w)			吉泊达星甲磺酸盐二水合物(% w/w)	卡替拉韦钠(% w/w)
API	0.3	2.0	2.7	57.8	7.9
甘露醇(可溶性填充剂)	74.7	73.0	72.3	15.2	55.1
微晶纤维素	20.0	20.0	20.0	20.0	30.0
崩解剂	3.0[a]	3.0[a]	3.0[a]	3.0[a]	4.0[b]
HPMC(粘合剂)	2.0	2.0	2.0	4.0	3.0

[0539] *以游离酸测量

[0540] **以游离碱测量

[0541] [a]交联羧甲基纤维素钠[b]羟基乙酸淀粉钠

[0542] 本公开的包含吉泊达星甲磺酸盐二水合物的颗粒的组分的重量数量的实例如表12所示。

[0543] 表12

[0544]

强度(mg)	500 mg 单位剂量(以游离碱测量)	750 mg 单位剂量(以游离碱测量)
吉泊达星甲磺酸盐二水合物，57.8% w/w	647.31 mg	970.96 mg
甘露醇，15.2% w/w	170.29 mg	255.44 mg
微晶纤维素，20.0% w/w	224.00 mg	336.00 mg
交联羧甲基纤维素钠，3.0% w/w	33.60 mg	50.40 mg
HPMC，4.0% w/w	44.80 mg	67.20 mg
总颗粒单位重量	1120.00 mg	1680 mg