

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680020506.2

[51] Int. Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 9 日

[11] 公开号 CN 101217944A

[22] 申请日 2006.4.7

[21] 申请号 200680020506.2

[30] 优先权

[32] 2005.4.8 [33] US [31] 60/669,699

[86] 国际申请 PCT/US2006/013121 2006.4.7

[87] 国际公布 WO2006/135480 英 2006.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.10

[71] 申请人 艾博特公司

地址 美国伊利诺伊州

[72] 发明人 朱 同 T·R·居

C·M·达维拉 K·R·恩

Y·高 L·E·古斯塔夫森

S·C·亚亚拉曼 D·勒布隆

D·Y·李

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 健 李连涛

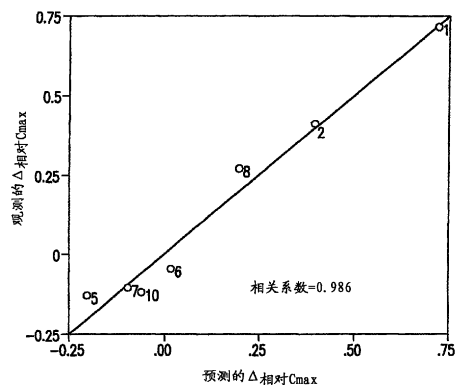
权利要求书 22 页 说明书 76 页 附图 4 页

[54] 发明名称

包含非诺贝酸和/或其盐的口服药物制剂

[57] 摘要

本发明涉及口服制剂，其包含活性剂，所述活性剂包括 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸，2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种。



1. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一pH下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是在三十(30)分钟小于或等于 70%。

2. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一pH下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是在三十(30)分钟至少 0.9%并在三十(30)分钟小于或等于 70%。

3. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一pH下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是在六十(60)分钟小于或等于 80%。

4. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一pH下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是在六十(60)分钟至少 7.0%并在六十(60)分钟小于或等于 80%。

5. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一pH下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是在三十(30)分钟至少 0.9%并小于或等于 70%, 以及在六十(60)分钟是至少 7.0%并小于或等于 80%。

6. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一pH下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是在九十(90)分钟小于或等于 90%。

7. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是在三十(30)分钟至少 0.9% 并小于或等于 70%, 在六十(60)分钟至少 7.0% 并小于或等于 80%, 并在九十(90)分钟小于或等于 90%。

8. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。

9. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。

10. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%。

11. 权利要求 10 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%。

12. 权利要求 11 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%。

13. 权利要求 12 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%。

14. 权利要求 13 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%。

15. 权利要求 14 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%。

16. 权利要求 15 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%。

17. 权利要求 16 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%。

18. 权利要求 17 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%。

19. 权利要求 18 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患

者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是在施用所述参照药物组合物后参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

20. 权利要求 1、2、3、4、5、6 或 7 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。

21. 权利要求 20 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%。

22. 权利要求的固体剂型 21, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%。

23. 权利要求 22 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 80%。

24. 权利要求 23 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 85%。

25. 权利要求 24 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 90%。

26. 权利要求 25 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 95%。

27. 权利要求 26 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 100%。

28. 权利要求 27 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 105%。

29. 权利要求 28 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 110%。

30. 权利要求 29 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 115%。

31. 权利要求 30 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 120%。

32. 权利要求 31 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

33. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少

一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在 0.5 小时是至少 0.9%但小于或等于 62.0%。

34. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，且在一(1)小时是至少 7.0%但小于或等于 71.0%。

35. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在 0.5 小时是至少 0.9%但小于或等于 62.0%，且在一(1)小时是至少 7.0%但小于或等于 71.0%。

36. 权利要求 33、34 或 35 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。

37. 权利要求 33、34 或 35 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。

38. 权利要求 33、34 或 35 的固体剂型，其中固体剂型在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%。

39. 权利要求 38 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%。

40. 权利要求 39 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%。

41. 权利要求 40 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%。

42. 权利要求 41 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%。

43. 权利要求 42 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%。

44. 权利要求 43 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患

者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%。

45. 权利要求 44 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%。

46. 权利要求 45 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%。

47. 权利要求 46 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是在施用所述参照药物组合物后参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

48. 权利要求 33、34 或 35 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。

49. 权利要求 48 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%。

50. 权利要求 49 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%。

51. 权利要求 50 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 80%。

52. 权利要求 51 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 85%。

53. 权利要求 52 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 90%。

54. 权利要求 53 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 95%。

55. 权利要求 54 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 100%。

56. 权利要求 55 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 105%。

57. 权利要求 56 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 110%。

58. 权利要求 57 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 115%。

59. 权利要求 58 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患

者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 120%。

60. 权利要求 59 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

61. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在一(1)小时是至少 7.0%。

62. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在两(2)小时是至少 16.0%。

63. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在三(3)小时是至少 24.0%。

64. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在三个半(3.5)小时是至少 28.0%。

65. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在四(4)小时是至少 29.0%。

66. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在一(1)

小时是至少 7.0%，且在两(2)小时是至少 16.0%。

67. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是至少 7.0%，在两(2)小时是至少 16.0%，且在三(3)小时是至少 24.0%。

68. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是至少 7.0%，在两(2)小时是至少 16.0%，在三(3)小时是至少 24.0%，且在三个半(3.5)小时是至少 28.0%。

69. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是至少 7.0%，在两(2)小时是至少 16.0%，在三(3)小时是至少 24.8%，在三个半(3.5)小时是至少 28.0%，且在四(4)小时是至少 29.0%。

70. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是小于或等于 41.0%。

71. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在两(2)小时是小于或等于 79.0%。

72. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少

一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是小于或等于 41.0%，且在两(2)小时是小于或等于 79.0%。

73. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是 7.0%到 41.0%。

74. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在两(2)小时是 16.0%到 79.0%。

75. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是 7.0%到 41.0%，且在两(2)小时是 16.0%到 79.0%。

76. 权利要求 61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74 或 75 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。

77. 权利要求 61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74 或 75 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。

78. 权利要求 61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74 或 75 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%。

79. 权利要求 78 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%。

80. 权利要求 79 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%。

81. 权利要求 80 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%。

82. 权利要求 81 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%。

83. 权利要求 82 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%。

84. 权利要求 83 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%。

85. 权利要求 84 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%。

86. 权利要求 85 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%。

87. 权利要求 86 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 $C_{\max}$ 是施用所述参照药物组合物后参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

88. 权利要求 61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74 或 75 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。

89. 权利要求 88 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%。

90. 权利要求 89 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%。

91. 权利要求 90 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 80%。

92. 权利要求 91 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 85%。

93. 权利要求 92 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 90%。

94. 权利要求 93 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 95%。

95. 权利要求 94 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 100%。

96. 权利要求 95 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 105%。

97. 权利要求 96 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 110%。

98. 权利要求 97 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 115%。

99. 权利要求 98 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 120%。

100. 权利要求 99 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

101. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在一(1)小时是至少 9.0%。

102. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在两(2)小时是至少 21.0%。

103. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在三(3)小时是至少 34.0%。

104. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在三个半(3.5)小时是至少 39.0%。

105. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是, 在四(4)

小时是至少 44.0%。

106. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是至少 9.0%，且在两(2)小时是至少 21.0%。

107. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是至少 9.0%，在两(2)小时是至少 21.0%，且在三(3)小时是至少 34.0%。

108. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸，2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是至少 9.0%，在两(2)小时是至少 21.0%，在三(3)小时是至少 34.0%，且在三个半(3.5)小时是至少 39.0%。

109. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸，2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是至少 9.0%，在两(2)小时是至少 21.0%，在三(3)小时是至少 34.0%，在三个半(3.5)小时是至少 39.0%，且在四(4)小时是至少 44.0%。

110. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在一(1)小时是 9.0%到 41.0%。

111. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸，2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少

一种,其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是,在两(2)小时是 21.0%到 79.0%。

112. 一种固体剂型,其包含:活性剂,其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸, 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种,其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是,在一(1)小时是 9.0%到 41.0%,且在两(2)小时是 21.0%到 79.0%。

113. 权利要求 101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111 或 112 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。

114. 权利要求 101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111 或 112 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。

115. 权利要求 101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111 或 112 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%。

116. 权利要求 115 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%。

117. 权利要求 116 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%。

118. 权利要求 117 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%。

119. 权利要求 118 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%。

120. 权利要求 119 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%。

121. 权利要求 120 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%。

122. 权利要求 121 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%。

123. 权利要求 122 的固体剂型,其中在禁食条件下施用于人类患者后,该固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%。

124. 权利要求 123 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 $C_{\max}$ 是在施用所述参照药物组合物后参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

125. 权利要求 101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111 或 112 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。

126. 权利要求 125 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%。

127. 权利要求 126 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%。

128. 权利要求 127 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 80%。

129. 权利要求 128 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 85%。

130. 权利要求 129 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 90%。

131. 权利要求 130 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 95%。

132. 权利要求 131 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 100%。

133. 权利要求 132 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 105%。

134. 权利要求 133 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 110%。

135. 权利要求 134 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 115%。

136. 权利要求 135 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 120%。

137. 权利要求 136 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

138. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-

丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在 0.5 小时是至少 15.0%并小于 71.0%，在一(1)小时是至少 40.0%并小于 81.0%，进一步地其中所述固体剂型的溶出符合时间平方根曲线。

139. 一种固体剂型，其包含：活性剂，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是，在 0.5 小时是至少 15.0%并小于 57.0%，在一(1)小时是至少 40.0%并小于 70.0%，进一步地其中所述固体剂型的溶出符合时间平方根曲线。

140. 权利要求 138 或 139 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。

141. 权利要求 138 或 139 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型显示的 $C_{\max}$ 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。

142. 权利要求 138 或 139 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%。

143. 权利要求 142 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%。

144. 权利要求 143 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%。

145. 权利要求的固体剂型 144，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%。

146. 权利要求 145 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%。

147. 权利要求 146 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%。

148. 权利要求 147 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%。

149. 权利要求 148 的固体剂型，其中在禁食条件下施用于人类患者后，所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%。

150. 权利要求 149 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%。

151. 权利要求 150 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 所述固体剂型的 $C_{\max}$ 是施用所述参照药物组合物后参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

152. 权利要求 151 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。

153. 权利要求 152 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%。

154. 权利要求 153 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%。

155. 权利要求 154 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 80%。

156. 权利要求 155 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 85%。

157. 权利要求 156 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 90%。

158. 权利要求 157 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 95%。

159. 权利要求 158 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 100%。

160. 权利要求 159 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 105%。

161. 权利要求 160 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 110%。

162. 权利要求 161 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 115%。

163. 权利要求 162 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 120%。

164. 权利要求 163 的固体剂型, 其中在禁食条件下施用于人类患者后, 该固体剂型的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

165. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯

苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸, 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中所述固体剂型在双重 pH 的体外溶出和单一 pH 的体外溶出中显示出-10.0 到 17.0 的差异, 进一步地其中所述在双重 pH 和在单一 pH 下的溶出是分别在两(2)小时测定的。

166. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中所述固体剂型在双重 pH 的体外溶出和单一 pH 的体外溶出中显示出-10.0 到 9.0 的差异, 进一步地其中在双重 pH 和在单一 pH 下的溶出是分别在两(2)小时测定的。

167. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中所述固体剂型在双重 pH 的体外溶出和单一 pH 的体外溶出中显示出-10.0 到 2.0 的差异, 进一步地其中在双重 pH 和在单一 pH 下的溶出是分别在两(2)小时测定的。

168. 权利要求 165、166 或 167 的固体剂型, 其中与禁食状态下给人类患者口服时所述剂型的 AUC 相比, 在进食状态下给人类患者口服时所述剂型的 AUC 没有显著不同。

169. 权利要求 165、166 或 167 的固体剂型, 其中进食条件下所述剂型的 AUC 除以禁食条件下所述剂型的 AUC 而得到的比值在 0.70 到 1.43 之间。

170. 权利要求 167 的固体剂型, 其中进食条件下所述剂型的 AUC 除以禁食条件下所述剂型的 AUC 而得到的比值在 0.80 到 1.25 之间。

171. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中所述固体剂型具有-0.2 到+0.8 的预测的 Δ 相对 $C_{\max}$ 。

172. 一种固体剂型, 其包含: 活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少

一种, 其中所述固体剂型具有-0.2 到+0.2 的预测的 Δ 相对 $C_{\max}$ 。

173. 权利要求 171 或 172 的固体剂型, 其中与禁食状态下给人类患者口服时所述剂型的 AUC 相比, 在进食状态下给人类患者口服时所述剂型的 AUC 没有显著不同。

174. 权利要求 171 或 172 的固体剂型, 其中进食条件下所述剂型的 AUC 除以禁食条件下所述剂型的 AUC 而得到的比值在 0.70 到 1.43 之间。

175. 权利要求 172 的固体剂型, 其中进食条件下所述剂型的 AUC 除以禁食条件下所述剂型的 AUC 而得到的比值在 0.80 到 1.25 之间。

176. 一种口服制剂, 其包含活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸, 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种。

177. 一种改变释放的口服制剂, 其包含活性剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种。

178. 权利要求 177 的制剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸。

179. 权利要求 177 的制剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐。

180. 权利要求 179 的制剂, 其中 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐选自与下列碱形成的盐: 胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、二环己基胺、氨丁三醇、赖氨酸、哌嗪、钙和氨丁三醇。

181. 权利要求 180 的制剂, 其中 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐是与胆碱形成的盐。

182. 权利要求的制剂 177, 其中所述制剂包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的混合物中的至少一种。

183. 权利要求 177 的制剂, 其中所述制剂还包含至少一种控速剂。

184. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含至少一层肠溶衣。

185. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含芯。

186. 权利要求 185 的制剂，其中该芯包含至少一种活性剂。

187. 权利要求 186 的制剂，其中该芯包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸。

188. 权利要求 186 的制剂，其中该芯包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐。

189. 权利要求 188 的制剂，其中 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐选自与下列碱形成的盐：胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、二环己基胺、氨丁三醇、赖氨酸、哌嗪、钙和氨丁三醇。

190. 权利要求 189 的制剂，其中 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐是与胆碱形成的盐。

191. 权利要求 186 的制剂，其中该芯包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的混合物中的至少一种的混合物。

192. 权利要求 186 的制剂，其中所述制剂还包含至少一种包围该芯的肠溶衣。

193. 权利要求 186 的制剂，其中该芯还包含至少一种控速剂。

194. 权利要求 193 的制剂，其中所述制剂还包含至少一种包围该芯的肠溶衣。

195. 权利要求 193 的制剂，其中所述制剂还包含包围或包被在芯上的至少一种非控速层。

196. 权利要求 195 的制剂，其中所述制剂还包含包围该至少一个非控速层的至少一层肠溶衣。

197. 权利要求 186 的制剂，其中所述制剂还包含包围或包被在芯上的至少一种控速剂。

198. 权利要求 197 的制剂，其中所述制剂还包含包围至少一种控速剂的至少一层肠溶衣。

199. 权利要求 197 的制剂，其中所述制剂还包含在芯和至少一种控速剂之间的非控速层。

200. 权利要求 199 的制剂, 其中所述制剂还包含包围至少一种控速剂的至少一层肠溶衣。

201. 权利要求 197 的制剂, 其中所述制剂还包含包围或包被在至少一种控速剂上的至少一种非控速层。

202. 权利要求 201 的制剂, 其中所述制剂还包含包围至少一个非控速层的至少一层肠溶衣。

203. 权利要求 185 的制剂, 其中该芯包含惰性基质。

204. 权利要求 203 的制剂, 其中用 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种包被该基质。

205. 权利要求 204 的制剂, 其中所述制剂还包含包围该基质的至少一层肠溶衣。

206. 权利要求 204 的制剂, 其中所述制剂还包含包围或包被在该基质上的至少一种控速剂。

207. 权利要求 206 的制剂, 其中所述制剂还包含包围或包被在该至少一个控速层上的至少一种非控速层。

208. 权利要求 206 的制剂, 其中所述制剂还包含包围该至少一种控速剂的至少一层肠溶衣。

209. 权利要求 207 的制剂, 其中所述制剂还包含包围该至少一个非控速层的至少一层肠溶衣。

210. 权利要求 204 的制剂, 其中所述制剂还包含包围或包被在该基质上的至少一个非控速层。

211. 权利要求 210 的制剂, 其中所述制剂还包含包围该至少一个非控速层的至少一层肠溶衣。

212. 权利要求 210 的制剂, 其中所述制剂还包含包围或包被在该至少一个非控速层上的至少一种控速剂。

213. 权利要求 212 的制剂, 其中所述制剂还包含包围该至少一种控速剂的至少一层肠溶衣。

214. 权利要求 183、193、197、206 或 212 的制剂, 其中该至少一种控速剂是亲水性试剂、疏水性试剂或其组合。

215. 权利要求 214 的制剂, 其中亲水性试剂是纤维素、聚氧化乙烯、聚乙二醇、黄原胶、海藻酸盐、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、丙烯酸

的交联均聚物或共聚物。

216. 权利要求 215 的制剂，其中纤维素是羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素。

217. 权利要求 216 的制剂，其中疏水性试剂是蜡或水不溶性试剂。

218. 权利要求 217 的制剂，其中该蜡是天然或合成的蜡。

219. 权利要求 217 的制剂，其中水不溶性试剂是甲基丙烯酸铵共聚物、醋酸纤维素、纤维素、丁醋酸纤维素、丙醋酸纤维素、甲基丙烯酸酯共聚物、微晶纤维素或磷酸氢钙。

220. 权利要求 195、199、201、207 或 210 的制剂，其中该非控速层是由一种或多种聚合物制成的。

221. 权利要求 181、184、192、194、196、200、202、204、208、209、211 或 213 的制剂，其中肠溶衣是一种或多种甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸醋酸纤维素、丁醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸邻苯二甲酸乙烯酯、偏苯三甲酸醋酸纤维素、羧甲基乙基纤维素或虫胶。

222. 权利要求 177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208、209、210、211、212 或 213 的制剂，其中所述制剂还包含至少一种药学可接受的赋形剂。

223. 权利要求 221 的制剂，其中至少一种药学可接受的赋形剂是填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、增溶剂、悬浮剂、甜味和/或调味剂、防腐剂、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、发泡剂、表面活性剂、保湿剂、溶剂或其组合。

224. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含脂调节剂。

225. 权利要求 224 的制剂，其中脂调节剂是阿伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀、氯贝酸、烟酸/烟碱酸、torcetrapib、奥来替酚、 ω -3 酸乙基酯、考来维仑、考来烯胺、依泽替米贝、MD-0727、吉非贝齐或普罗布考。

226. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含抗高血压剂。

227. 权利要求 226 的制剂，其中抗高血压剂是氨氯地平、贝那普

利、贝尼地平、坎地沙坦、卡托普利、卡维地洛、达罗地平、地尔硫革、二氮嗪、多沙唑嗪、依那普利、依普利酮、依普沙坦、非洛地平、非诺多泮、福辛普利、胍那苄、伊洛前列素、依贝沙坦、伊拉地平、lercardinipine、赖诺普利、氯沙坦、米诺地尔、萘必洛尔、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、奥马曲拉、酚苄明、哌唑嗪、喹那普利、利舍平、司莫地尔、西他生坦、特拉唑嗪、替米沙坦、拉贝洛尔、缬沙坦、氨苯蝶啶、美托洛尔、甲基多巴、雷米普利、奥美沙坦、噻吗洛尔、维拉帕米、可乐定、纳多洛尔、bendromethiazide、托塞米、氢氯噻嗪、螺内酯、培哌普利、胍屈嗪、倍他洛尔、呋塞米、喷布洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、纳多洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔、吲哚帕胺、群多普利、阿米洛利、莫昔普利、美托拉宗或缬沙坦。

228. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含抗糖尿病剂。

229. 权利要求 228 的制剂，其中抗糖尿病剂是阿卡波糖、口服胰岛素、醋酸己脲、氯磺丙脲、环格列酮、法格立他扎、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、高血糖素、格列本脲、glymepiride、米格列醇、吡格列酮、那格列奈、匹马吉定、瑞格列奈、罗格列酮、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、氨苯蝶啶或曲格列酮。

230. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含减肥剂。

231. 权利要求 230 的制剂，其中减肥剂是芬特明、苯甲曲秦、苄非他明、安非拉酮、西布曲明、奥利司他或利莫那班。

232. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含抗逆转录病毒剂。

233. 权利要求 232 的制剂，其中抗逆转录病毒剂是安泼那韦、替拉那韦、拉米夫定、茚地那韦、恩曲他滨、阿巴卡韦、恩夫韦地、沙奎那韦、洛匹那韦、利托那韦、福沙那韦、甲磺酸地拉夫定、齐多夫定、阿扎那韦、依法韦仑、替诺夫韦、恩曲他滨、去羟肌苷、奈非那韦、奈韦拉平或司他夫定。

234. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含抗血小板剂。

235. 权利要求 234 的制剂，其中抗血小板剂是阿司匹林、西洛他唑或己酮可可碱。

236. 权利要求 177 的制剂，其中所述制剂还包含维生素、矿物质

或维生素和矿物质的组合。

237. 权利要求 136 的制剂，其中维生素或矿物质是叶酸、钙或铁。

包含非诺贝酸和/或其盐的口服药物制剂

发明领域

本发明涉及固体剂型，其包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种。

发明背景

2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸，1-甲基乙基酯，也称作“非诺贝特”，属于氯贝特家族，是一种调血脂剂。非诺贝特在例如 U.S. 3,907,792, 4,895,726, 6,074,670 和 6,277,405 中进行了描述。非诺贝特在商业上可以是很多不同的制剂，用于治疗成人内源性高脂血症、高胆固醇血症和高甘油三酯血症。非诺贝特的活性代谢产物是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸，其也称作非诺贝酸。

一种与氯贝特，例如非诺贝特有关的攻击是这些化合物是疏水性的，并且难溶于水。因此，这些化合物的生物利用度(即，它们在消化道中的吸收)比较低。由于疏水性质和非诺贝特在水中的难溶性，在患者摄取食物后非诺贝特在患者的消化道中的吸收增加(当与患者在禁食条件下摄取非诺贝特相比)。当比较非诺贝特在进食和禁食条件下的生物利用度时，食物效应是不希望的。此外，患者的顺应性是具有食物效应的药物的一个问题，因为患者必须同等地施用药物和摄取食物。近来，已经使用复合技术来克服与非诺贝特有关的食物效应问题。

与非诺贝特相反，非诺贝酸在小肠区有较高的溶解度。但是，溶解度的增强会导致与控制非诺贝酸，非诺贝酸的盐或缓冲的非诺贝酸有关的问题(例如， $C_{\max}$ 超出了包含非诺贝特的参照药物组合物可接受的(认可)的范围)。例如在美国专利申请 2005/0148594 中描述了包含无定形非诺贝酸的立即释放剂型。如本文所报导，当施用于患者时，包含无定形非诺贝酸的制剂显示了相当于所述公开申请的实施例 6 所述的包含非诺贝特的胶囊两倍的生物利用度。因此，考虑到上述溶解度的不同，即，不能用非诺贝酸简单地替换该剂型中的非诺贝特。因此，本领域需要包含非诺贝酸、非诺贝酸的盐和/或缓冲的非诺贝酸的

固体剂型，其中以这样的方法控制非诺贝酸、非诺贝酸的盐和/或非诺贝酸的缓冲物的释放，以使得当给患者施用所述固体剂型时，所述固体剂型的 C_{max} 不超过包含非诺贝特的参照药物组合物的 C_{max} 的 125%。当所述固体剂型的 C_{max} 不超过参照药物组合物的 C_{max} 的 125% 时，期望所述固体剂型将会提供与参照药物组合物相当的安全性。处于效力方面的原因，本领域也需要非诺贝酸，非诺贝酸的盐和/或非诺贝酸的缓冲物的固体剂型，其显示了与参照药物组合物的 AUC 类似的 AUC。

此外，本领域需要非诺贝酸，非诺贝酸的盐和/或缓冲的非诺贝酸的固体剂型，当在进食或禁食条件下施用于患者时没有显著的食物效应。该固体剂型通过给予患者柔性以在进食或禁食条件下服用所述固体剂型来改善患者的顺应性。但是，发展这些固体剂型的时间和资源是足够的。需要在适当的动物模型和/或人类患者中试验该固体剂型。在该试验中，该固体剂型不能达到适当的 C_{max} 和/或 AUC，需要随后进行一轮体外试验和体内试验。因此，如果一个或多个模型可以描述相互关系并提供固体剂型的体外性质和体内应答(例如食物效应、生物等效和 C_{max})之间的关系，那么对于本领域技术人员就是有用的。这些模型将会减少发展出这些固体剂型所需的时间和资源的量。此外，这些模型可以提供一种发展和筛选固体模型的指导的程序。

发明简述

在一个方面，本发明涉及一种包含活性剂的固体剂型，其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种，其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是：(a) 在三十(30)分钟小于或等于 70%；(b) 在三十(30)分钟至少 0.9%和在三十(30)分钟小于或等于 70%；(c) 在六十(60)分钟小于或等于 80%；(d) 在六十(60)分钟至少 7.0%和在六十(60)分钟小于或等于 80%；(e) 在三十(30)分钟至少 0.9%并小于或等于 70%和在六十(60)分钟至少 7.0%并小于或等于 80%；(f) 在九十(90)分钟小于或等于 90%；或(g) 在三十(30)分钟至少 0.9%并小于或等于 70%，在六十(60)分钟至少 7.0%并小于或等于 80%和小在九十(90)分钟于或等于 90%。

在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型(即(a)-(g))显示了不超

过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125% 的 $C_{\max}$ 。特别地, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即(a)-(g))的 $C_{\max}$ 是(1) 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$; (2) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%; (3) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 1250%; (4) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%; (5) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%; (6) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%; (7) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%; (8) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%; (9) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%; (10) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%; 或(11) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

此外, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即(a)-(g))的 AUC 是(1) 参照药物组合物的 AUC 的至少 65%; (2) 参照药物组合物的 AUC 的至少 70%; (3) 参照药物组合物的 AUC 的至少 75%; (4) 参照药物组合物的 AUC 的至少 80%; (5) 参照药物组合物的 AUC 的至少 85%; (6) 参照药物组合物的 AUC 的至少 90%; (7) 参照药物组合物的 AUC 的至少 95%; (8) 参照药物组合物的 AUC 的至少 100%; (9) 参照药物组合物的 AUC 的至少 105%; (10) 参照药物组合物的 AUC 的至少 110%; (11) 参照药物组合物的 AUC 的至少 115%; (12) 参照药物组合物的 AUC 的至少 120%; 或(13) 参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在另一个方面, 本发明涉及一种一种包含活性剂的固体剂型, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是(a) 在 0.5 小时是至少 15.0%并小于或等于 57.0%; (b) 在一(1)小时是至少 40.0%并小于或等于 70.0%; 或(c) 在 0.5 小时是至少 15.0%并小于或等于 57.0%和在一(1)小时是至少 40.0%并小于或等于 70.0%, 进一步地所述固体剂型的溶解性质与时间的平方根相关。

在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型是(1) 参照药物组合物的 AUC 的至少 65%; (2) 参照药物组合物的 AUC 的至少 70%; (3) 参照药物组合物的 AUC 的至少 75%; (4) 参照药物组合物的 AUC 的至少 80%; (5) 参照药物组合物的 AUC 的至少 85%; (6) 参照药物组合物的 AUC 的至少 90%; (7) 参照药物组合物的 AUC 的至少 95%; (8) 参

照药物组合物的 AUC 的至少 100%; (9) 参照药物组合物的 AUC 的至少 105%; (10) 参照药物组合物的 AUC 的至少 110%; (11) 参照药物组合物的 AUC 的至少 115%; (12) 参照药物组合物的 AUC 的至少 120%; 或(13) 参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

此外, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型的 AUC 是(1) 参照药物组合物的 AUC 的至少 65%; (2) 参照药物组合物的 AUC 的至少 70%; (3) 参照药物组合物的 AUC 的至少 75%; (4) 参照药物组合物的 AUC 的至少 80%; (5) 参照药物组合物的 AUC 的至少 85%; (6) 参照药物组合物的 AUC 的至少 90%; (7) 参照药物组合物的 AUC 的至少 95%; (8) 参照药物组合物的 AUC 的至少 100%; (9) 参照药物组合物的 AUC 的至少 105%; (10) 参照药物组合物的 AUC 的至少 110%; (11) 参照药物组合物的 AUC 的至少 115%; (12) 参照药物组合物的 AUC 的至少 120%; 或(13) 参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在另一个方面, 本发明涉及一种包含活性剂的固体剂型, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是: (a) 在 0.5 小时(三十(30)分钟)至少 0.9%并小于或等于 62%; (b) 在一(1)小时至少 7.0%并小于或等于 71.0%; 或(c) 在 0.5 小时(三十(30)分钟)至少 0.9%并小于或等于 62%和在一(1)小时至少 7.0%并小于或等于 71.0%。

在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型(即, (a)-(c))显示了不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。特别地, 在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型(即(a)-(o))的 $C_{\max}$ 是(1) 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$; (2) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%; (3) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%; (4) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%; (5) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%; (6) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%; (7) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%; (8) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%; (9) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%; (10) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%; 或(11) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

此外, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即, (a)-(c))的

AUC 是(1) 参照药物组合物的 AUC 的至少 65%; (2) 参照药物组合物的 AUC 的至少 70%; (3) 参照药物组合物的 AUC 的至少 75%; (4) 参照药物组合物的 AUC 的至少 80%; (5) 参照药物组合物的 AUC 的至少 85%; (6) 参照药物组合物的 AUC 的至少 90%; (7) 参照药物组合物的 AUC 的至少 95%; (8) 参照药物组合物的 AUC 的至少 100%; (9) 参照药物组合物的 AUC 的至少 105%; (10) 参照药物组合物的 AUC 的至少 110%; (11) 参照药物组合物的 AUC 的至少 115%; (12) 参照药物组合物的 AUC 的至少 120%; 或(13) 参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在另一个方面, 本发明涉及一种一种包含活性剂的固体剂型, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是: (a) 在一(1)小时是至少 7.0%; (b) 在两(2)小时是至少 16.0%; (c) 在三(3)小时是至少 24.0%; (d) 在三个半(3.5)小时是至少 28.0%; (e) 在四(4)小时是至少 29.0%; (f) 在一(1)小时是至少 7.0%和在两(2)小时是至少 16.0%; (g) 在一(1)小时是至少 7.0%, 在两(2)小时是至少 16.0%和在三(3)小时是至少 24.0%; (h) 在一(1)小时是至少 7.0%, 在两(2)小时是至少 16.0%, 在三(3)小时是至少 24.0%和在三个半(3.5)小时是至少 28.0%; (i) 在一(1)小时是至少 7.0%, 在两(2)小时是至少 16.0%, 在三(3)小时是至少 24.0%, 在三个半(3.5)小时是至少 28.0%和在四(4)小时是至少 29.0%; (j) 在一(1)小时是小于或等于 41.0%; (k) 在两(2)小时是小于或等于 79.0%; (l) 在一(1)小时是小于或等于 41.0%和在两(2)小时是小于或等于 79.0%; (m) 在一(1)小时是 7.0%到 41.0%; (n) 在两(2)小时是 16.0%到 79.0%; 或(o) 在一(1)小时是 7.0%到 41.0%和在两(2)小时是 16.0%到 79.0%。

在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即, (a)-(o))显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。特别地, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即(a)-(o))的 $C_{\max}$ 是(1) 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$; (2) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%; (3) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%; (4) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%; (5) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%; (6) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的

至少 105%; (7) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%; (8) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%; (9) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%; (10) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%; 或(11) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

此外, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即, (a)-(o))的 AUC 是(1) 参照药物组合物的 AUC 的至少 65%; (2) 参照药物组合物的 AUC 的至少 70%; (3) 参照药物组合物的 AUC 的至少 75%; (4) 参照药物组合物的 AUC 的至少 80%; (5) 参照药物组合物的 AUC 的至少 85%; (6) 参照药物组合物的 AUC 的至少 90%; (7) 参照药物组合物的 AUC 的至少 95%; (8) 参照药物组合物的 AUC 的至少 100%; (9) 参照药物组合物的 AUC 的至少 105%; (10) 参照药物组合物的 AUC 的至少 110%; (11) 参照药物组合物的 AUC 的至少 115%; (12) 参照药物组合物的 AUC 的至少 120%; 或(13) 参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在另一个方面, 本发明涉及一种包含活性剂的固体剂型, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中在单一 pH 下的体外溶出中溶解的剂型的百分比是: (a) 在一(1)小时是至少 9.0%; (b) 在两(2)小时是至少 21.0%; (c) 在三(3)小时是至少 34.0%; (d) 在三个半(3.5)小时是至少 39.0%; (e) 在四(4)小时是至少 44.0%; (f) 在一(1)小时是至少 7.0%和在两(2)小时是至少 21.0%; (g) 在一(1)小时是至少 9.0%, 在两(2)小时是至少 21.0%和在三(3)小时是至少 34.0%; (h) 在一(1)小时是至少 9.0%, 在两(2)小时是至少 21.0%, 在三(3)小时是至少 34.0%和在三个半(3.5)小时是至少 39.0%; (i) 在一(1)小时是至少 9.0%, 在两(2)小时是至少 21.0%, 在三(3)小时是至少 34.0%, 在三个半(3.5)小时是至少 39.0%和在四(4)小时是至少 44.0%; (j) 在一(1)小时是 9.0%到 41.0%; (k) 在两(2)小时是 21.0%到 79.0%; 或(1) 在一(1)小时是 9.0%到 41.0%和在两(2)小时是 21.0%到 79.0%。

在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即(a)-(o))显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。特别地, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即(a)-(o))的 $C_{\max}$ 是(1) 小于 a 参照药物组

合物的 $C_{\max}$; (2) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%; (3) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%; (4) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%; (5) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%; (6) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%; (7) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%; (8) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%; (9) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%; (10) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%; 或(11) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

此外, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型(即, (a)-(o))的 AUC 是(1) 参照药物组合物的 AUC 的至少 65%; (2) 参照药物组合物的 AUC 的至少 70%; (3) 参照药物组合物的 AUC 的至少 75%; (4) 参照药物组合物的 AUC 的至少 80%; (5) 参照药物组合物的 AUC 的至少 85%; (6) 参照药物组合物的 AUC 的至少 90%; (7) 参照药物组合物的 AUC 的至少 95%; (8) 参照药物组合物的 AUC 的至少 100%; (9) 参照药物组合物的 AUC 的至少 105%; (10) 参照药物组合物的 AUC 的至少 110%; (11) 参照药物组合物的 AUC 的至少 115%; (12) 参照药物组合物的 AUC 的至少 120%; 或(13) 参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在另一个方面, 本发明涉及一种包含活性剂的固体剂型, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中所述固体剂型在双重 pH 的体外溶出和单一 pH 的体外溶出中显示出(a)-10.0 到 17.0; (b)-10.0 到 9.0; 或(c)-10.0 到 2.0 的差异; 进一步地, 其中在两(2)小时分别确定在双重 pH 和单一 pH 下的所述溶出。当与禁食状态下给患者口服的所述剂型的 AUC 比较时, 在进食状态下给人类患者口服时, 上述固体剂型的 AUC 没有显著不同。此外, 进食状态下所述剂型的 AUC 除以禁食状态下所述剂型的 AUC 是(a) 0.7 到 1.43; 或(b) 0.80 到 1.25。此外, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。特别地, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型的 $C_{\max}$ 是(1)小于参照药物组合物的 $C_{\max}$; (2) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%; (3) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%; (4) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%; (5) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少

110%; (6) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%; (7) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%; (8) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%; (9) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%; (10) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%; 或(11) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

在另一个方面, 本发明涉及一种一种包含活性剂的固体剂型, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种, 其中所述固体剂型具有的预测的相对 $C_{\max}$ 是(a)-0.2 到+0.8; 或(b)-0.2 到+0.2。当与禁食状态下给患者口服的所述剂型的 AUC 比较时, 在进食状态下给人类患者口服时, 上述固体剂型的 AUC 没有显著不同。此外, 进食状态下所述剂型的 AUC 除以禁食状态下所述剂型的 AUC 是(a) 0.7 到 1.43; 或(b) 0.80 到 1.25。此外, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型显示的 $C_{\max}$ 不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。特别地, 在禁食条件下施用于人类患者后, 上述剂型的 $C_{\max}$ 是(1) 小于参照药物组合物的 $C_{\max}$; (2) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 125%; (3) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 120%; (4) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 115%; (5) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 110%; (6) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 105%; (7) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 100%; (8) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 95%; (9) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 90%; (10) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 85%; 或(11) 参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的至少 80%。

在另一个方面, 本发明涉及新的包含至少一种活性剂的药物制剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐、缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸或 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的混合物中的至少一种。

在另一个方面, 本发明涉及包含至少一种活性剂的新的改变释放的口服药物制剂, 其中活性剂是 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐、缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸或 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-

(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的混合物中的至少一种。任选地，所述剂型可以包含至少一种控速剂，至少一种包衣，或至少一种控速剂和至少一种包衣的任意组合。

在一个进一步的方面中，本发明的改变释放的口服药物组合物可以包含至少一个芯。本发明的制剂的芯可以包含至少一种活性剂。例如，该芯可以包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种。可替代地，该芯可以包含至少一种 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸，2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的混合物。任选地，该芯也可以包含至少一种控速剂。

可以用至少一种非控速层、至少一种控速剂、至少一层肠溶衣或其任意组合包围或包被上述芯。可替代地，可以用非控速层包围或包被该芯。可替代地，可以用控速剂包围或包被该芯。可以用非控速层、肠溶衣或非控速剂和肠溶衣的组合。

在另一个方面，该芯可以包含惰性基质。可以用 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐、缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸或 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的混合物中的至少一种包被该惰性基质。可以用至少一种非控速层、至少一种控速剂、至少一层肠溶衣或其任意组合包围或包被该包被的基质。例如，可以通过肠溶衣包被该芯。可替代地，可以用非控速层包围或包被该基质。任选地，可以用至少一种控速剂、至少一层肠溶衣或其任意组合包围或包被该非控速层。可替代地，可以用控速剂包围或包被该基质。可以用非控速层、肠溶衣或非控速剂和肠溶衣的组合。

上述改变释放的制剂可以包含至少一种药学可接受的赋形剂。适合在本发明的制剂中使用的任何药学可接受的赋形剂可以使用或包括，例如但不限于，填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、增溶剂、悬浮剂、甜味和/或调味剂、防腐剂、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、发泡剂、表面活性剂、保湿剂、缓溶剂及其组合。

可以在包含活性剂的混合物或包围活性剂的包衣(膜)中使用至少

一种控速剂。当用作包含活性剂的混合物时，在本发明的制剂中使用的控速剂可以是亲水性试剂，疏水性试剂或其组合。此外，本发明的控速剂可以任选地包括药学可接受的赋形剂，其中该赋形剂可以有助于调节亲水和/或疏水性试剂的亲水性和/或疏水性。可以使用的亲水性试剂的例子包括但不限于，纤维素(例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素)、聚氧化乙烯、聚乙二醇、黄原胶、海藻酸盐、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、丙烯酸的交联均聚物和共聚物或其组合。可以使用的疏水性试剂包括但不限于，蜡或水不溶性试剂。可以使用的蜡的例子包括但不限于，天然和合成的蜡，例如加拿巴蜡、蜂蜡、小烛树蜡、石蜡及其组合。可以使用的疏水性试剂包括但不限于，甲基丙烯酸铵共聚物(例如 Eudragit® RL100 和 RS100)、纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、丁醋酸纤维素、丙醋酸纤维素、甲基丙烯酸酯共聚物(例如 Eudragit® NE30D)、微晶纤维素和磷酸氢钙及其组合。当用作活性剂周围的包衣(膜)时，该控速剂包括但不限于，乙基纤维素(例如 Surelease®和 Aquacoat® ECD)、甲基丙烯酸铵共聚物(例如 Eudragit® RL30D 和 RS30D)和甲基丙烯酸酯共聚物(例如 Eudragit® NE30D)。

如上所述，本发明的制剂可以包含一个或多个非控速层、膜或包衣。该试剂中的非控速层的位置并不是关键性的。例如，非控速层可以存在于至少一个芯和肠溶衣或控速剂之间。可替代地，该非控速层可以包围或包被肠溶衣或控速剂。该非控速层可以是由一种或多种聚合物，及本领域已知的其他成分构成，例如但不限于，增塑剂、色素/遮光剂等等。可以使用的聚合物的例子包括但不限于，羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、聚乙烯醇和聚乙二醇。可以使用的增塑剂的例子包括但不限于，聚乙二醇、甘油、三醋汀、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯和矿物油。可以使用的色素/遮光剂的例子包括但不限于，水溶性染料、色素和天然产物。

同样，如上所述，本发明的制剂也可以包括至少一个肠溶衣。可以在本发明中使用的任意肠溶衣包括但不限于甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物的溶液或分散液、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸邻苯二甲酸乙酯、丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸共聚物、偏苯三甲酸醋酸纤维素、虫

胶及其组合。此外在本发明的制剂中使用的肠溶衣可以形成单或多层。本领域技术人员可以容易地确定包衣的厚度，但是该包衣必须足以在胃的酸性环境中保护该制剂。

本发明的制剂可以进一步包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸以外的活性剂。在该制剂内这些其他试剂的位置并不是关键性的。可替代地，本发明的制剂可以与包含一种或多种 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐和/或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸以外的一种或多种分离的剂型联合施用。可以使用的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的其他试剂的例子包括但不限于脂调节剂(阿伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀、氯贝酸、烟酸/烟碱酸、torcetrapib、奥来替酚、 ω -3 酸乙基酯、考来维仑、考来烯胺、依泽替米贝、MD-0727、吉非贝齐或普罗布考); 抗高血压剂(例如，但不限于，氯氯地平、贝那普利、贝尼地平、坎地沙坦、卡托普利、卡维地洛、达罗地平、地尔硫草、二氮嗪、多沙唑嗪、依那普利、依普利酮、依普沙坦、非洛地平、非诺多泮、福辛普利、胍那苄、伊洛前列素、依贝沙坦、伊拉地平、lercardinipine、赖诺普利、氯沙坦、米诺地尔、萘必洛尔、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、奥马曲拉、酚苄明、哌唑嗪、喹那普利、利舍平、司莫地尔、西他生坦、特拉唑嗪、替米沙坦、拉贝洛尔、缬沙坦、氨苯蝶啶、美托洛尔、甲基多巴、雷米普利、奥美沙坦、噻吗洛尔、维拉帕米、可乐定、纳多洛尔、bendromethiazide、托塞米、氢氯噻嗪、螺内酯、培哌普利、胍屈嗪、倍他洛尔、呋塞米、喷布洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、纳多洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔、吲哚帕胺、群多普利、阿米洛利、莫昔普利、美托拉宗或缬沙坦); 抗糖尿病剂(例如，但不限于，阿卡波糖、口服胰岛素、醋酸己脲、氯磺丙脲、环格列酮、法格立他扎、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、高血糖素、格列本脲、glymepiride、米格列醇、吡格列酮、那格列奈、匹马吉定、瑞格列奈、罗格列酮、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、氨苯蝶啶或曲格列酮); 减肥剂(例如但不限

于, 芬特明、苯甲曲秦、苄非他明、安非拉酮、西布曲明、奥利司他或利莫那班); 抗逆转录病毒剂(例如但不限于, 安泼那韦、替拉那韦、拉米夫定、茚地那韦、恩曲他滨、阿巴卡韦、恩夫韦地、沙奎那韦、洛匹那韦、利托那韦、福沙那韦、甲磺酸地拉夫定、齐多夫定、阿扎那韦、依法韦仑、替诺夫韦、恩曲他滨、去羟肌苷、奈非那韦、奈韦拉平或司他夫定); 抗血小板剂(例如但不限于, 阿司匹林、西洛他唑或己酮可可碱); 或维生素、矿物质或维生素和矿物质的组合(例如, 但不限于, 叶酸、钙或铁)。

附图简述

附图 1 显示的是在 0.5, 1.0 和 2.0 小时的时间点体外溶出差异中体内 $C_{\max}$ 食物效应的预测。

附图 2 显示的是在 2 小时的体外溶出差异中体内 $C_{\max}$ 食物效应的预测。

附图 3 显示的是使用单一 pH 法测定制剂 1-13 的溶出性质。

附图 4 显示的是使用双重 pH 法测定制剂 1-13 的溶出性质。

发明详述

I. 定义

在本说明书和附属的权利要求中使用的单数形式的“一个”、“一种”包括多个, 除非上下文清楚地以其他方式描述。因此, 例如“一种活性剂”包括单一的活性剂和两种或多种组合的不同活性剂, “一种赋形剂”包括两种或多种赋形剂的组合物, 以及单一赋形剂等等。

在本发明的说明书和权利要求中, 可以根据下列的定义来使用下述的术语。

本文使用的术语“约”是与术语“大约”同义地使用。说明性地, 使用术语“约”是指所引证值稍外围的值, 大或小 10%。因此, 使用术语“约”和“大约”的权利要求范围包括了这些剂量。

本文使用的术语“AUC”是指活性剂的血浆浓度时间曲线下面积, 用梯形法来评价。术语“AUC_t”是指在施用 ng·h/mL 的单位后, 梯形法确定的从时间 0 到 120 小时的血浆浓度时间曲线下面积。术语“AUC_∞”是指从时间 0 到无穷大时间的血浆浓度时间曲线下面积。用 AUQ_t +

LMT/(- β)计算 AUC_{∞} ，其中“LMT”是最后可测定的血浆浓度， β 是末期消除速率常数。除非本文另有说明，所报告的AUC的值是AUC的中心值。

本文使用的术语“活性剂”、“药理活性剂”和“药物”在本文可互换地使用，是指2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸。该术语也包括2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐和缓冲的2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸。当使用术语“活性剂”、“药理活性剂”和“药物”时，应当理解为，申请人意欲包括2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸本身和2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐和缓冲的2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸。2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐包括但不限于，胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、二环己基胺、氨丁三醇、赖氨酸、哌嗪、钙和氨丁三醇。可以用于缓冲的2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的抗衡离子的例子包括但不限于，氢氧化钙、氢氧化胆碱、二乙基乙醇胺、二乙醇胺、茶碱乙烯双胺、胍、氢氧化镁、葡甲胺、乙醇胺、哌嗪、哌啶、氢氧化钠、三乙胺、氨丁三醇、苜星青霉素、苯-乙醇胺、腺嘌呤、氢氧化铝、氢氧化铵、胞嘧啶、二乙胺、葡糖胺、鸟嘌呤、烟酰胺、氢氧化钾、氢氧化锌、hydrabamine、三丁胺、丹醇、吡咯乙醇、氢氧化锂、普鲁卡因、维生素B6、三乙醇胺、鸟氨酸、甘氨酸、赖氨酸、精氨酸、缬氨酸、丝氨酸、脯氨酸、门冬氨酸、丙氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、蛋氨酸或苏氨酸。在制备本发明的固体剂型中使用的活性剂的固态形式并不是关键性的。例如，在制备该固体剂型中使用的活性可以是无定形或晶体。最终的剂型包含至少可检测量的晶体活性剂。可以用粉末X-射线衍射分析，通过差示扫描热量法或本领域已知的任何其他技术来检测活性剂的晶体性质。

如本文所述，当比较两种制剂的AUC时，90%置信度间隔("CI")在0.70到1.43，更优选地，CI是0.80到1.25之间时，应当认为两种产品、固体剂型或方法是“等效”的。

本文使用的术语“CL/F”是指表观口服清除率，通过AUC除以剂量来计算。

本文使用的术语“ $C_{\max}$ ”是指所观测到的2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的最大血浆浓度。除非另有说明，所报告的 $C_{\max}$ 的

值是 $C_{\max}$ 的中心值。

本文使用的术语“延迟释放”是指改变释放的一种类型，其中药物剂型在口服该药物剂型和药物从所述剂型中释放之间显示了时间的延迟。脉冲释放系统(也称作“脉动释放”)和使用本领域技术人员公知的肠溶衣是延迟释放机制的例子。

本文使用的短语“ Δ 溶出时间”或“ Δdiss_t ”是指下列式子：

Δdiss_t =时间 t 的溶出(使用双重 pH 法)-时间 t 的溶出(使用单一 pH 法)例如，时间(“ t ”)可以是 0.5 小时(30 分钟)，1.0 小时，2.0 小时，等等。

本文使用的“ $\Delta\text{diss}_{0.5 \text{ 小时}}$ ”是指用体外溶出试验，测定某一剂型在双重 pH 下 0.5 小时(30 分钟)和所述项统计型在单一 pH 下 0.5 小时(30 分钟)的体外溶出之间的释放差异获得的值或数字。

本文使用的“ $\Delta\text{diss}_{1.0 \text{ 小时}}$ ”是指用体外溶出试验，测定某一剂型在双重 pH 下一(1)小时和所述项统计型在单一 pH 下一(1)小时的体外溶出之间的释放差异获得的值或数字。

本文使用的“ $\Delta\text{diss}_{2.0 \text{ 小时}}$ ”是指用体外溶出试验，测定某一剂型在双重 pH 下两(2)小时和所述项统计型在单一 pH 下两(2)小时的体外溶出之间的释放差异获得的值或数字。

本文使用的短语“在双重 pH 下的溶出”，“双重 pH”和“双重 pH 系统”可以在本文中互换使用，是指下表 1 所述的方法。

表 1

参数	条件
装置	USP 装置 2(USP 29 NF 24)
搅拌	50 RPM $\pm$ 4%
介质	2 个阶段: <u>酸性阶段:</u> • 500 mL 的 0.05 M 磷酸钠缓冲液+0.2 M NaCl, 500 mL, pH 3.5 $\pm$ 0.05, 维持在 37 $\pm$ 0.5°C 两小时。 <u>缓冲阶段:</u> • 在将 400 mL 的 0.05 M 磷酸钠缓冲液(pH 约 11.5)加入到酸性阶段的介质后, 总体积为 900 mL, 在 37 $\pm$ 0.5°C 下维持最终 pH 为 6.8。
采样时间点	2.25-12 小时(采样时间从该剂型滴入到 0.05 M 磷酸钠缓冲液+0.2 M NaCl(pH 约 3.5)开始)
UV 分光光度分析	300 nm

为避免可疑, 在双重 pH 系统中, 在剂型后组合物已经暴露在酸性阶段的介质 pH 3.5 中两(2)小时后开始测定溶解在所述系统中的活性剂的百分比(%). 例如在加入酸性阶段的介质后两(2)小时和三十(30)分钟测定在双重 pH 系统中 30 分钟时溶解的活性剂 X 的量。包含活性剂 X 的剂型或组合物最初两(2)小时在酸性阶段中。在该剂型在酸性阶段 pH 3.5 暴露两(2)小时后, 向 500 mL 的 0.05 M 磷酸钠缓冲液+0.2 M NaCl(pH 3.5)中加入 400 mL 的 0.05 M 磷酸钠缓冲液(pH 约 11.5), 得到 0.05 M 磷酸钠缓冲液, pH 6.8 $\pm$ 0.05。在加入缓冲阶段的的介质后三十(30)分钟测定溶解的活性剂的量(即溶解的百分比(%))。在双重 pH 法下测定的溶解的百分比(%)标准化为剂型的强度。

本文使用的短语“在单一 pH 下的溶出”, “单一 pH”和“单一 pH 系统”可以在本文中互换使用, 是指下表 2 所述的方法。

表 2

参数	USP 装置 2(USP 29 NF 24)
装置	50 RPM $\pm$ 4%
搅拌	0.05 M 磷酸钠缓冲液 900 mL, pH 6.8 $\pm$ 0.05, 下维持在 37 $\pm$ 0.5 $^{\circ}$ C
介质	2.25-12 小时(采样时间从该剂型滴入到 0.05 M 磷酸钠缓冲液+0.2 M NaCl(pH 约 3.5)开始)
采样时间点	30 分钟到 10 小时
UV 分光光度分析	300 nm

在双重 pH 法下测定的溶解的百分比(%)标准化为剂型的强度。

“有效量”或“治疗有效量”的活性剂是指可以产生需要的效果的无毒性但足够量的活性剂。“有效”的活性剂的量在患者之间是不同的，取决于个体的年龄和一般健康、具体的活性剂或试剂等等。因此，并不总是可以指定精确的“有效量”。但是，在任何个体情况中适当的“有效量”可以由本领域技术人员使用常规试验来确定。

本文使用的术语“延长释放”或“持续释放”是指一种在较长时间逐渐释放药物的药物制剂。

本文使用的“禁食”患者、“禁食条件”或“禁食”是指没有吃任何食物的患者，即，在施用本发明的包含至少一种活性剂的口服制剂前禁食至少 10 小时，该患者没有吃任何食物，并在施用该制剂后继续禁食至少 4 小时。优选在禁食期间该制剂与 240 ml 的水施用，可以最多在摄取前 1 小时和摄取后 1 小时随意饮用水。

本文使用的“禁食患者”、“禁食条件”或“禁食”是指前一晚至少 10 小时禁食，然后在首次摄取试验试剂前 30 分钟食用了全部的试验餐。在完成该餐后，将本发明的制剂与 240 ml 的水在 5 分钟内施用。然后在给药后至少 4 小时不允许食用任何食物。在摄取前 1 小时和后 1 小时随意饮用水。高脂试验餐为患者提供了约 1000 卡路里，其中约 50%的卡路里是由餐中的脂肪物质产生的。代表性的高脂高卡路里试验餐包含黄油煎的 2 个鸡蛋，2 条咸肉，2 片黄油烤面包，4 盎司细条棕色马铃薯和 8 盎司全脂奶，提供了 150 蛋白质卡路里，250 碳水化

合物卡路里和 500 到 600 脂肪卡路里。可以在 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的食物临床作用研究中使用该高脂肪餐。接受该高脂试验餐的患者就是本文所述的“在高脂进食条件下”。低脂试验餐为患者提供了约 500 卡路里，其中约 30%的卡路里物质是由餐中的脂肪物质产生的。接受该低脂试验餐的患者就是本文所述的“在低脂进食条件下”。

本文使用的术语“制剂”、“形式”或“剂型”可以互换地使用，是指任何形式的药物组合物，该药物组合物包含一定量的活性剂，足以达到希望的治疗效果。最为有效时的施用的频率产生了有效的方式而不会过量，所述频率可以随着特定活性剂的性质而不同，其中所述性质包括其药理学性质和其物理性质。

本文使用的术语“惰性基质”是指(a)水不溶性基质或种子，包含不同的氧化物、纤维素、有机聚合物和其他物质，单独或在混合物中；或(b)水不溶性基质或种子，包含不同的无机盐、糖、non-pareils 和其他物质，单独或在混合物中。

本文使用的术语“膜”是指水性溶液或体液可渗透的薄膜或层，同时活性剂也可以渗透。

本文使用的术语“改变”是指包含药物的制剂，其中药物不会立即释放(参见，例如，*Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution, Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*, U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research("CDER"), September 1997 CMC 8, 第 34 页，通过参考引入本文。)。在一种改变的制剂中，施用所述制剂不会导致药物或活性剂立即释放到吸收池中。该术语可以与在 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed.(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)中定义的“非立即释放”互换地使用。本文使用的术语“改变释放”包括延长释放、持续释放、延迟释放和控制释放制剂。

本文使用的短语“观测的 Δ 相对 $C_{\max}$ ”是指下列式子：

观测的 Δ 相对 $C_{\max}$ = 进食条件下的相对 $C_{\max}$ -禁食条件下的相对 $C_{\max}$

本文使用的短语“药学可接受的”例如在语句“药学可接受的赋形剂”或“药学可接受的添加剂”是指无毒性或换言之生理学可接受的物质。

本文使用的术语“参照药物组合物”或“参照物”是指包含 200 mg 的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸, 1-甲基乙基酯的胶囊。参照药物组合物是在低脂进食条件下给人类患者口服。该参照药物组合物是 TRICOR®, Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois。

本文使用的术语“相对 $C_{\max}$ ”是指下列式子:

相对 $C_{\max}$ = 观测的 $C_{\max}$ / 在参照药物组合物中观测的 $C_{\max}$

上式中的“观测的 $C_{\max}$ ”是试验剂型(例如但不限于, 在进食或禁食条件下口服后本发明的剂型)的 $C_{\max}$ 。

本文使用的术语“类似的因素”或“ f_2 ”是指下列式子:

$$f_2 = 50 \text{ LOG } \{ [1 + 1/n \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100 \}$$

其中 LOG=10 的对数, n =采样时间点的个数, Σ =各时间点的总和, R_i =参照药物制剂在时间点 t 的平均溶出, T_i =试验剂型(例如但不限于, 本发明的一种固体剂型)在时间点 t 的平均溶出。

f_2 值在 50 到 100 之间表明两个溶出性质是类似的。可以在 *Guidance for Industry SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution, Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation*, U.S. Department of Health and Human services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research("CDER"), September 1997 CMC 8, 第 32-33 页中找到对类似因素或 f_2 的详细讨论, 通过参考引入本文。

本文使用的术语“患者”是指动物, 优选哺乳动物, 包括人或非人类动物。术语病人和患者在本文中可以互换使用。

本文使用的术语“ $T_{\max}$ ”是指观测到最大血浆浓度时的时间。

本文使用的术语“治疗”和“医治”是指降低症状的严重性和/或频率, 消除症状和/或潜在病因, 预防症状和/或它们的潜在病因的发生, 和改善或纠正损害。因此, 例如, “治疗”患者包括在易感染的

个体重预防特定的疾病或有害生理学事件，以及通过抑制或导致疾病或病症的退化来治疗临床出现症状的个体。

本发明涉及固体剂型，包含至少一种活性剂。本发明的固体剂型达到了很多目的。首先，当在禁食条件下施用于人类患者时，本发明的固体剂型的 C_{max} 实现了不超过参照药物组合物的 C_{max} 。该固体剂型提供了与参照药物组合物相当的安全性。其次，当施用于人类患者时一些本发明的固体剂型显示的 AUC 与参照药物组合物的 AUC 没有显著不同。因此，该固体剂型显示了与参照药物组合物类似的效力。再次，当在进食和禁食条件下施用于患者时，一些本发明的固体剂型不会显示显著的食物效应。该固体剂型导致患者的便利性增强，由于患者不需要确保在食用或未食用食物的条件下服用该剂型，因此该便利性导致患者的顺应性增强。这是很显著的，因为当患者的顺应性较差时将不能适当地管理开出该药物的医疗条件。

本发明也提供一种模型，用于根据体外溶出和生物等效之间的相关性确定新发展的固体剂型是否能够与参照药物组合物是生物等效的。此外，本发明进一步提供一种模型，用于确定当施用于人类患者时，新发展的固体剂型是否能显示显著的食物效应。此外，本发明也提供一种模型，用于根据体外溶出和 C_{max} 的相关性预测新发展的固体剂型的 C_{max} 。本文所述的模型减少了发展所述固体剂型所需的时间的资源。

II. 本发明的剂型

A. 溶出

除非另有说明，用包含 130 mg 或 135 mg 活性剂的常规剂型确定本文所示的溶出值。

在一个方面，本发明涉及包含至少一种活性剂的剂型，其中在单一 pH 的体外溶出中溶解的该剂型的活性剂的百分比(%)如表 3 和 4 所示。用单一 pH 法，用包含 135 mg 的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸(下文作“纯净药物”)的常规胶囊确定表 3 所示的溶出值。基于实施例中表 25-30 中的 C_{max} 值，期望纯净药物的 C_{max} 超过参照药物组合物的 C_{max} 。表 4 所示的溶出值的上限如表 3。用制剂 1-2 和 5-13(如实施例所述)，根据类似因子计算确定表 4 所示的溶出值的下限。溶出值表示上述制剂所有计算的类似因子的最小值。

表 3

溶出的百分比(%)	时间
小于或等于约 70%	在约三十(30)分钟
小于或等于约 80%	在约六十(60)分钟
小于或等于约 90%	在约九十(90)分钟

表 4

在约三十(30)分钟至少约 0.9%并在约三十(30)分钟小于或等于约 70%
在约六十(60)分钟至少约 7.0%并在约六十(60)分钟小于或等于约 80%
在约三十(30)分钟至少约 0.9%，在约三十(30)分钟小于或等于约 70%，在约六十(60)分钟至少约 7.0%并在约六十(60)分钟小于或等于约 80%
在约三十(30)分钟至少约 0.9%，在约三十(30)分钟小于或等于约 70%，在约六十(60)分钟至少约 7.0%，在约六十(60)分钟小于或等于约 80%并在约九十(90)分钟小于或等于约 90%

在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型显示的 C_{max} 都不超过参照药物组合物的 C_{max} 的 125%。优选地，在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型显示的 C_{max} 都小于参照药物组合物的 C_{max} 。此外，上述剂型具有的 C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的约 125%， C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的约 120%， C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的约 115%， C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的约 110%， C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的约 105%， C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的约 100%。此外，上述剂型具有的 C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的约 95%， C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的 90%， C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的 85%，或 C_{max} 是参照药物组合物的 C_{max} 的 80%。因此，本文所述的剂型有望提供与参照药物组合物相当或更好的安全性。

此外，在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。更特别地，在禁食条件下施

用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%，显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%，参照药物组合物的 AUC 的至少 80%，参照药物组合物的 AUC 的至少 85%，参照药物组合物的 AUC 的至少 90%，参照药物组合物的 AUC 的至少 95%，参照药物组合物的 AUC 的至少 100%，参照药物组合物的 AUC 的至少 105%，参照药物组合物的 AUC 的至少 110%，参照药物组合物的 AUC 的至少 115%，参照药物组合物的 AUC 的至少 120%；或参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在第二个方面，本发明涉及固体剂型，其中在单一 pH 下的体外溶出中至少一种活性剂从所述固体剂型中的释放性质与时间(t)的平方根相关。与时间的平方根相关的溶出性质是本领域已知的，并例如在 T. Higuchi, J Pharm. Sci., 52: 1145(1963), Peppas 等人, Pharm. Acta. Helv., 60: 110-111(1985); 和 J.L. Ford 等人, Int. J. Pharm., 71: 95-104(1991))中进行了描述。本文使用的时间的平方根具有下列式子：

$$\% \text{溶出的} = A + B(t^n)$$

其中 A 是所评价的%溶出单位的 Y-轴截距。B 是与溶出速率有关的常数。A 和 B 是包含至少一种活性剂的特定固体剂型的性质，t 是时间(小时)，n 是扩散指数。对于本发明的固体剂型，n 是约 0.4 到约 0.8，优选约 0.4 到约 0.7。

在单一 pH 的体外溶出中溶出的该剂型的活性剂的百分比(%) 如下表 5 所示。

表 5

溶出的百分比(%)	时间
至少约 15.0%，但小于或等于约 71.0%	在约三十(30)分钟
至少约 40.05%，但小于或等于约 81.0%	在约 1.0 小时

在所述体外溶出中，活性剂在单一 pH 下的溶出是在溶出百分比是约 80%前的至少三(3)个时间点测定的。优选地，这些测定至少重复 3 次(尽管可以重复更多次)，在时间的平方根的式子中使用这些测定值的平均数(也称平均值)。在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型显示的 $C_{\max}$ 都不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。此外，在禁食

条件下施用于人类患者后上述剂型具有的 $C_{\max}$ 都小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。此外，上述剂型具有的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 125%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 120%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 115%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 110%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 105%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 100%。此外，上述剂型具有的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 95%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 90%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 85%，或 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 80%。因此，本文所述的剂型有望提供与参照药物组合物相当或更好的安全性。

此外，在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。更特别地，在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%，显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%，参照药物组合物的 AUC 的至少 80%，参照药物组合物的 AUC 的至少 85%，参照药物组合物的 AUC 的至少 90%，参照药物组合物的 AUC 的至少 95%，参照药物组合物的 AUC 的至少 100%，参照药物组合物的 AUC 的至少 105%，参照药物组合物的 AUC 的至少 110%，参照药物组合物的 AUC 的至少 115%，参照药物组合物的 AUC 的至少 120%；或参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在第三个方面，本发明涉及包含至少一种活性剂的剂型，其中在单一 pH 的体外溶出中溶解的该剂型的活性剂的百分比(%)如表 6 所示。下表 6 中所示的溶出值是用类似因子确定的。表 6 所示的溶出值的下限是用制剂 1-2 和 5-13，根据类似因子确定的。该溶出值表示上述制剂的所有计算的类似因子的最低值。表 6 所示的溶出值的上限是用纯净药物根据类似因子计算确定的。该溶出值表示纯净药物的计算的类似因子的最低值。

表 6

溶出的百分比(%)	时间
小于或等于 56.0%	在约 0.25 小时(15 分钟)
至少约 0.9%，但小于或等于约 62.0%	在约 0.5 小时(30 分钟)
小于或等于 66.0%	在约 0.75 小时(45 分钟)
至少约 7.0%，但小于或等于约 71.0%	在约 1 小时(60 分钟)
小于或等于 79.0%	在约 1.5 小时(90 分钟)

在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型显示的 $C_{\max}$ 都不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。此外，在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型具有的 $C_{\max}$ 都小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。此外，上述剂型具有的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 125%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 120%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 115%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 110%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 105%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 100%。此外，上述剂型具有的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 95%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 90%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 85%，或 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 80%。因此，本文所述的剂型有望提供与参照药物组合物相当或更好的安全性。

此外，在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。更特别地，在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%，显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%，参照药物组合物的 AUC 的至少 80%，参照药物组合物的 AUC 的至少 85%，参照药物组合物的 AUC 的至少 90%，参照药物组合物的 AUC 的至少 95%，参照药物组合物的 AUC 的至少 100%，参照药物组合物的 AUC 的至少 105%，参照药物组合物的 AUC 的至少 110%，参照药物组合物的 AUC 的至少 115%，参照药物组合物的 AUC 的至少 120%；或参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在第四个方面，本发明涉及包含至少一种活性剂的剂型，其中在单一 pH 的体外溶出中溶解的该剂型的活性剂的百分比(%)如表 7，8，

9, 10, 11 和 12 所示。下表 7, 8, 9, 10, 11 和 12 中所示的溶出值是用类似因子确定的。表 7, 8, 11 和 12 所示的溶出值的下限是用制剂 1-2 和 5-13, 根据类似因子确定的。该溶出值表示上述制剂的所有计算的类似因子的最低值。表 9, 10, 11 和 12 所示的溶出值的上限是用制剂 1-2 和 5-13 根据类似因子计算确定的。该溶出值表示上述制剂的计算的类似因子的最低值。

表 7

溶出的百分比(%)	时间
至少约 7.0%	约一(1)小时
至少约 16.0%	约二(2)小时
至少约 24.0%	约三(3)小时
至少约 28.0%	约三个半(3.5)小时
至少约 29.0%	约四(4)小时
至少约 31.0%	约五(5)小时
至少约 32.0%	约六(6)小时
至少约 35.0%	约八(8)小时
至少约 37.0%	约十(10)小时

表 8

在约 1 小时至少约 7.0%和在约 2 小时至少约 16.0%	
在约 1 小时至少约 7.0%，在约 2 小时至少约 16.0%和在约 3 小时至少约 24.0%	
在约 1 小时至少约 7.0%，在约 2 小时至少约 16.0%，在约 3 小时至少约 24.0%，和在约 3.5 小时至少约 28.0%	
在约 1 小时至少约 7.0%，在约 2 小时至少约 16.0%，在约 3 小时至少约 24.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%和在约 4 小时至少约 29.0%	
在约 1 小时至少约 7.0%，在约 2 小时至少约 16.0%，在约 3 小时至少约 24.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%，在约 4 小时至少约 29.0%和在约 5 小时至少约 31.0%	
在约 1 小时至少约 7.0%，在约 2 小时至少约 16.0%，在约 3 小时至少约 24.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%，在约 4 小时至少约 29.0%，在约 5 小时至少约 31.0%，和在约 6 小时至少约 32.0%	
在约 1 小时至少约 7.0%，在约 2 小时至少约 16.0%，在约 3 小时至少约 24.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%，在约 4 小时至少约 29.0%，在约 5 小时至少约 31.0%，在约 6 小时至少约 32.0%，和在约 8 小时至少约 35.0%	
在约 1 小时至少约 7.0%，在约 2 小时至少约 16.0%，在约 3 小时至少约 24.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%，在约 4 小时至少约 29.0%，在约 5 小时至少约 31.0%，在约 6 小时至少约 32.0%，在约 8 小时至少约 35.0%和在约 10 小时至少约 37.0%	

表 9

溶出的百分比(%)	时间
小于或等于 41.0%	在约一(1)小时
小于或等于约 79.0%	在约两(2)小时

表 10

在约 1 小时小于或等于约 41.0%和在约 2 小时小于或等于约 79.0%

表 11

溶出的百分比(%)	时间
至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%	约一(1)小时
至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%	约二(2)小时
至少约 24.0%但小于或等于约 100.0%	约三(3)小时
至少约 28.0%但小于或等于约 100.0%	约三个半(3.5)小时
至少约 29.0%但小于或等于约 100.0%	约四(4)小时
至少约 31.0%但小于或等于约 100.0%	约五(5)小时
至少约 32.0%但小于或等于约 100.0%	约六(6)小时
至少约 35.0%但小于或等于约 100.0%	约八(8)小时
至少约 37.0%但小于或等于约 100.0%	约十(10)小时

表 12

在约 1 小时至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%和在约 2 小时至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%
在约 1 小时至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%和在约 3 小时至少约 24.0%但小于或等于约 100.0%
在约 1 小时至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 24.0%但小于或等于约 100.0%，和在约 3.5 小时至少约 28.0%但小于或等于约 100.0%
在约 1 小时至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 24.0%但小于或等于约 100.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%但小于或等于约 100.0%和在约 4 小时至少 29.0%但小于或等于约 100.0%
在约 1 小时至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 24.0%但小于

或等于约 100.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%但小于或等于约 100.0%，在约 4 小时至少 29.0%但小于或等于约 100.0%和在约 5 小时至少约 31.0%但小于或等于约 100.0%

在约 1 小时至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 24.0%但小于或等于约 100.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%但小于或等于约 100.0%，在约 4 小时至少 29.0%但小于或等于约 100.0%，在约 5 小时至少约 31.0%但小于或等于约 100.0%，和在约 6 小时至少约 32.0%但小于或等于约 100.0%

在约 1 小时至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 24.0%但小于或等于约 100.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%但小于或等于约 100.0%，在约 4 小时至少 29.0%但小于或等于约 100.0%，在约 5 小时至少约 31.0%但小于或等于约 100.0%，在约 6 小时至少约 32.0%但小于或等于约 100.0%，和在约 8 小时至少约 35.0%但小于或等于约 100.0%

在约 1 小时至少约 7.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 16.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 24.0%但小于或等于约 100.0%，在约 3.5 小时至少约 28.0%但小于或等于约 100.0%，在约 4 小时至少 29.0%但小于或等于约 100.0%，在约 5 小时至少约 31.0%但小于或等于约 100.0%，在约 6 小时至少约 32.0%但小于或等于约 100.0%，在约 8 小时至少约 35.0%但小于或等于约 100.0%和在约 10 小时至少约 37.0%但小于或等于约 100.0%

在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型显示的 $C_{\max}$ 都不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。此外，在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型具有的 $C_{\max}$ 都小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。此外，上述剂型具有的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 125%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 120%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 115%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 110%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 105%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 100%。此外，上述剂

型具有的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 95%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 90%， $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 85%，或 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 80%。因此，本文所述的剂型有望提供与参照药物组合物相当或更好的安全性。

此外，在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。更特别地，在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%，显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%，参照药物组合物的 AUC 的至少 80%，参照药物组合物的 AUC 的至少 85%，参照药物组合物的 AUC 的至少 90%，参照药物组合物的 AUC 的至少 95%，参照药物组合物的 AUC 的至少 100%，参照药物组合物的 AUC 的至少 105%，参照药物组合物的 AUC 的至少 110%，参照药物组合物的 AUC 的至少 115%，参照药物组合物的 AUC 的至少 120%；或参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在第五个方面，本发明涉及包含至少一种活性剂的剂型，其中在单一 pH 的体外溶出中溶解的该剂型的活性剂的百分比(%)如表 13，14，15 和 16 所示。下表 13，14，15 和 16 中所示的溶出值是用类似因子确定的。表 13 和 14 所示的溶出值的下限是用制剂 1，5，8 和 9-13，根据类似因子确定的。该溶出值表示上述制剂的所有计算的类似因子的最低值。表 15 和 16 所示的溶出值的上限是用制剂 1，5，8 和 9-13 根据类似因子计算确定的。该溶出值表示上述制剂的计算的类似因子的最低值。

表 13

溶出的百分比(%)	时间
至少约 9.0%	约一(1)小时
至少约 21.0%	约二(2)小时
至少约 34.0%	约三(3)小时
至少约 39.0%	约三个半(3.5)小时
至少约 44.0%	约四(4)小时
至少约 49.0%	约五(5)小时
至少约 54.0%	约六(6)小时
至少约 60.0%	约八(8)小时
至少约 67.0%	约十(10)小时

表 14

在约 1 小时至少约 9.0%和在约 2 小时至少约 21.0%
在约 1 小时至少约 9.0%，在约 2 小时至少约 21.0%和在约 3 小时至少约 34.0%
在约 1 小时至少约 9.0%，在约 2 小时至少约 21.0%，在约 3 小时至少约 34.0%，和在约 3.5 小时至少约 67.0%
在约 1 小时至少约 9.0%，在约 2 小时至少约 21.0%，在约 3 小时至少约 34.0%，在约 3.5 小时至少约 67.0%和在约 4 小时至少约 44.0%
在约 1 小时至少约 9.0%，在约 2 小时至少约 21.0%，在约 3 小时至少约 34.0%，在约 3.5 小时至少约 67.0%，在约 4 小时至少约 44.0%和在约 5 小时至少约 49.0%
在约 1 小时至少约 9.0%，在约 2 小时至少约 21.0%，在约 3 小时至少约 34.0%，在约 3.5 小时至少约 67.0%，在约 4 小时至少约 44.0%，在约 5 小时至少约 49.0%，和在约 6 小时至少约 54.0%
在约 1 小时至少约 9.0%，在约 2 小时至少约 21.0%，在约 3 小时至少约 34.0%，在约 3.5 小时至少约 67.0%，在约 4 小时至少约 44.0%，在约 5 小时至少约 49.0%，在约 6 小时至少约 54.0%，和在约 8 小时至少约 60.0%

在约 1 小时至少约 9.0%，在约 2 小时至少约 21.0%，在约 3 小时至少约 34.0%，在约 3.5 小时至少约 67.0%，在约 4 小时至少约 44.0%，在约 5 小时至少约 49.0%，在约 6 小时至少约 54.0%，在约 8 小时至少约 60.0%和在约 10 小时至少约 67.0%

表 15

溶出的百分比(%)	时间
至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%	约一(1)小时
至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%	约二(2)小时
至少约 34.0%但小于或等于约 100.0%	约三(3)小时
至少约 39.0%但小于或等于约 100.0%	约三个半(3.5)小时
至少约 44.0%但小于或等于约 100.0%	约四(4)小时
至少约 49.0%但小于或等于约 100.0%	约五(5)小时
至少约 54.0%但小于或等于约 100.0%	约六(6)小时
至少约 60.0%但小于或等于约 100.0%	约八(8)小时
至少约 67.0%但小于或等于约 100.0%	约十(10)小时

表 16

在约 1 小时至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%和在约 2 小时至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%
在约 1 小时至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%和在约 3 小时至少约 34.0%但小于或等于约 100.0%
在约 1 小时至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 34.0%但小于或等于约 100.0%，和至少约 39.0%但小于或等于约 100.0%在约 3.5 小时
在约 1 小时至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 34.0%但小于或等于约 100.0%，至少约 39.0%但小于或等于约 100.0%在约 3.5 小时和在约 4 小时至少约 44.0%但小于或等于约 100.0%

在约 1 小时至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 34.0%但小于或等于约 100.0%，至少约 39.0%但小于或等于约 100.0%在约 3.5 小时，在约 4 小时至少约 44.0%但小于或等于约 100.0%和在约 5 小时至少约 49.0%但小于或等于约 100.0%

在约 1 小时至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%，在 2 小时至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 34.0%但小于或等于约 100.0%，至少约 39.0%但小于或等于约 100.0%在约 3.5 小时，在约 4 小时至少约 44.0%但小于或等于约 100.0%，在约 5 小时至少约 49.0%但小于或等于约 100.0%，和在约 6 小时至少约 54.0%但小于或等于约 100.0%

在约 1 小时至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 34.0%但小于或等于约 100.0%，至少约 39.0%但小于或等于约 100.0%在约 3.5 小时，在约 4 小时至少约 44.0%但小于或等于约 100.0%，在约 5 小时至少约 49.0%但小于或等于约 100.0%，在约 6 小时至少约 54.0%但小于或等于约 100.0%，和在约 8 小时至少约 60.0%但小于或等于约 100.0%

在约 1 小时至少约 9.0%但小于或等于约 41.0%，在约 2 小时至少约 21.0%但小于或等于约 79.0%，在约 3 小时至少约 34.0%但小于或等于约 100.0%，至少约 39.0%但小于或等于约 100.0%在约 3.5 小时，在约 4 小时至少约 44.0%但小于或等于约 100.0%，至少约 49，0%但小于或等于约 100.0%在约 5 小时，在约 6 小时至少约 54.0%但小于或等于约 100.0%，在约 8 小时至少约 60.0%但小于或等于约 100.0%和在约 10 小时至少约 67.0%但小于或等于约 100.0%

在禁食条件下施用于人类患者后，具有伤处溶出值的剂型具有与参照药物组合物的 AUC 类似的 AUC(也就是说，他们是生物等效的)。因此，本文所述的剂型有望提供与参照药物组合物相当的效力。

此外，在禁食条件下施用于人类患者后，上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 65%。更特别地，在禁食条件下施

用于人类患者后, 上述剂型显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 70%, 显示的 AUC 是参照药物组合物的 AUC 的至少 75%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 80%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 85%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 90%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 95%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 100%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 105%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 110%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 115%, 参照药物组合物的 AUC 的至少 120%; 或参照药物组合物的 AUC 的至少 125%。

在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型显示的 $C_{\max}$ 都不超过参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 125%。此外, 在禁食条件下施用于人类患者后上述剂型具有的 $C_{\max}$ 都小于参照药物组合物的 $C_{\max}$ 。此外, 上述剂型具有的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 125%, $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 120%, $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 115%, $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 110%, $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 105%, $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 100%。此外, 上述剂型具有的 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的约 95%, $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 90%, $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 85%, 或 $C_{\max}$ 是参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的 80%。因此, 本文所述的剂型有望提供与参照药物组合物相当或更好的安全性。

B. 口服时没有显著的食物效应

本发明也涉及包含至少一种活性剂的固体剂型, 在给一个或多个需要治疗的患者口服所述剂型时没有显著的食物效应。本文使用的术语“没有显著的食物效应”是指(a)当在进食条件下给人类患者口服包含活性剂的本发明的固体剂型时, 所述剂型显示的 AUC 类似于(基本上没有不同)在禁食条件下给人类患者口服所述剂型的 AUC(即, 在进食条件下给人类患者口服的本发明的剂型的 AUC 不受食物的影响); 或(b)当在进食或禁食条件下给人类患者口服后本发明的固体剂型的 $C_{\max}$ (下文作“ $C_{\max}$ P.I.”)除以参照药物组合物的 $C_{\max}$ 的(下文作“ $C_{\max}$ R.P.C.”), 所得到的比率小于 1.25(即, $[C_{\max} \text{ P.I. (进食或禁食)} / C_{\max} \text{ R.P.C. (低脂进食条件)}] < 1.25$)。优选地, 在进食或禁食条件下给人类患者口服时, 本发明的固体剂型具有的 AUC(进食)/AUC(禁食)在 0.70 到 1.43 之间, 或更优选地, 在 0.80 到 1.25 之间。

在一个方面, 本发明涉及包含活性剂的剂型, 其中所述剂型显示的 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 在-10.0到17.0之间, 优选在-10.0到9.0之间, 更优选在-10.0到2.0之间。发现显示 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 在-10.0到17.0之间, 优选在-10.0到9.0之间, 更优选在-10.0到2.0之间(下文作“ Δ 溶出范围”)的剂型在进食条件下给人类患者口服后没有显著的食物效应。不仅显示该 Δ 溶出范围的剂型在口服后没有显著的食物效应而且上文所述的关系, 即用 Δdisst 测定的释放差异提供了一种预测模型, 该模型可以用于描述该固体剂型的体外性质(即, 溶解)和体内性质, 即食物效应之间的关系。该模型可以用于发展新的包含活性成分的固体剂型。特别地, 该模型可以使用一种程序来进行相对快速的体外溶出试验, 而不论新发展的包含活性成分在进食条件下给患者口服后是否能显示显著的食物效应, 而不需要剂型更昂贵的体内(即人)试验。使用该模型, 鉴定为口服后不会显示显著的食物效应的剂型可以进行进一步的产品发展, 而鉴定为口服后会显示显著的食物效应的剂型则中断任何进一步的发展。

通过首先确定7种包含至少一种活性剂的剂型(即, 在实施例更详细地描述的剂型1, 2, 5, 6, 7, 8和10)的 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 可以发展上述模型。至于 C_{max} , 应当认为每种剂型获得的 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 是体内食物效应的预测器。

除了 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$, 确定上述7种剂型中每一种的观测的 Δ 相对 C_{max} 。然后相对于 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 用简单的线性回归将每种剂型获得的观测的 Δ 相对 C_{max} 值进行回归, 得到仅包括斜度和截距的最小二乘法回归预测等式。使用该回归预测等式获得预测的 Δ 相对 C_{max} (下文作“预测的 Δ 相对 C_{max} ”)。预测的 Δ 相对 C_{max} 值的最小和最大值可以作为预测的 Δ 相对 C_{max} 的可接受范围。通过在预测的 Δ 相对 C_{max} 值的最小和最大范围之间用回归预测等式计算 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 得到相关的 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 的可接受范围(即, 上述的 Δ 溶出范围)(见附图2)。

在另一个方面, 本发明涉及包含活性剂的剂型, 其中所述剂型具有预测的 Δ 相对 C_{max} 在-0.2到+0.8之间, 优选在-0.2到+0.2之间(下文作称作“预测的 Δ 相对 C_{max} 范围”)。为了确定一种固体剂型是否具有-0.2到+0.8的预测的 Δ 相对 C_{max} , 使用下列式子:

$$\text{预测的 } \Delta \text{ 相对 } C_{\text{max}} = 0.096 - 0.035\Delta\text{diss}_{0.5\text{h}} + 0.082\Delta\text{diss}_{1.0\text{hr}} +$$

0.037 $\Delta\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$

具有落在上述预测的 Δ 相对 C_{max} 范围(即, -0.2 到+0.8, 优选-0.2 到+0.2)的预测的 Δ 相对 C_{max} 的剂型在进食或禁食条件下给患者口服后没有显著的食物效应。不仅具有上述预测的 Δ 相对 C_{max} 范围内的值的剂型在口服后没有显著的食物效应而且上文所述的关系提供了一种预测模型, 该模型可以用于描述该固体剂型的体外性质(即, 溶解)和体内性质, 即食物效应之间的关系。该模型可以用于发展新的包含活性成分的固体剂型。特别地, 该模型可以使用一种程序来进行相对快速的体外溶出试验, 而不论新发展的包含活性成分在进食条件下给患者口服后是否能显示显著的食物效应, 而不需要剂型更昂贵的体内(即人)试验。使用该模型, 鉴定为口服后不会显示显著的食物效应的剂型可以进行进一步的产品发展, 而鉴定为口服后会显示显著的食物效应的剂型则中断任何进一步的发展。

通过首先确定 7 种包含至少一种活性剂的剂型(即, 在实施例 1 中更详细地描述的剂型 1, 2, 5, 6, 7, 8 和 10)的 $\Delta\text{diss}_{0.5\text{hr}}$ 、 $\Delta\text{diss}_{1.0\text{hr}}$ 和 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 可以发展上述模型。至于 C_{max} , 应当认为每种剂型在这些时间点的每一个上获得的 $\Delta\text{diss}_{0.5\text{hr}}$ 、 $\Delta\text{diss}_{1.0\text{hr}}$ 和 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 是体内食物效应的预测器。

除了上述的 $\Delta\text{diss}_{0.5\text{hr}}$ 、 $\Delta\text{diss}_{1.0\text{hr}}$ 和 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$, 确定上述 7 种剂型的每种观测的 Δ 相对 C_{max} 。然后相对于 $\Delta\text{diss}_{0.5\text{hr}}$ 、 $\Delta\text{diss}_{1.0\text{hr}}$ 和 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 用简单的线性回归将每种剂型获得的观测的 Δ 相对 C_{max} 值进行回归, 得到仅包括斜度和截距的最小二乘法回归预测等式。获得的该回归预测等式(下文作“RPE”)与本文用于预测的 Δ 相对 C_{max} 是相同的等式(即, 预测的 Δ 相对 $C_{\text{max}} = 0.096 - 0.035\Delta\text{diss}_{0.5\text{hr}} + 0.082\Delta\text{diss}_{1.0\text{hr}} + 0.037\Delta\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$)。该等式用于获得预测的 Δ 相对 C_{max} 。预测的 Δ 相对 C_{max} 值的最小和最大值可以作为预测的 Δ 相对 C_{max} 的可接受范围。通过在预测的 Δ 相对 C_{max} 值的最小和最大范围之间用回归预测等式计算 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 得到相关的 $\Delta\text{diss}_{2.0\text{hr}}$ 的可接受范围(即, 上述的 Δ 溶出范围)(见附图 2)。附图 1 所示的是观测的 Δ 相对 C_{max} (Y 轴)相对最小和最大的预测的 Δ 相对 C_{max} (X 轴)关系图。确定相关系数为 0.986。

III. 制备本发明的剂型的组合物和方法

可以用任何用于改变释放活性剂的剂型获得本发明的剂型的益处。可以使用的剂型的例子包括但不限于, 基质系统、膜控系统(也称

作“贮药系统”)、脉冲释放系统或渗透泵。本文详细地描述了这些系统中的每一种。在下列文献中也可以发现这些剂型的详细讨论：(i) *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, ed. D. L. Wise 等人, Marcel Dekker, Inc., New York, New York(2000), 和 (ii) *Treatise on Controlled Drug Delivery, Fundamentals, Optimization, and Applications*, ed. A. Kydonieus, Marcel Dekker, Inc., New York, New York(1992)。

基质系统是本领域技术人员公知的, 对于本发明的剂型, 至少一种活性剂均匀地分散在至少一种控速剂中, 任选地, 具有至少一种药学可接受的赋形剂。该混合物可以制成剂型, 例如但不限于, 粉末、颗粒、珠、药丸、微粒、片剂、迷你片或团聚体。本发明也包括剂型, 例如但不限于, 粉末、颗粒、珠、药丸、微粒、片剂、迷你片或团聚体, 其可以喷洒到食物上或溶解在患者消耗的适当饮料中。本发明也包括在制备所述剂型后, 其可以任选用一个或多个控速层和/或一个或多个肠溶衣包围或包被, 这将会在本文中更详细地描述。

本文使用的术语“至少一种控速剂”是指一种控制或调节活性剂从剂型中释放的速率的试剂。该至少一种控速剂一般包含惰性、无毒物质, 其在所使用的环境中至少部分地, 一般基本上完全可侵蚀。适合本发明控速剂的物质的选择将取决于活性剂从剂型中释放所需的时间, 这是本领域技术人员公知的。

在基质剂型中使用的控速剂可以是亲水性试剂、疏水性试剂或其组合。此外, 该控速剂可以任选包含任何药学可接受的赋形剂, 其中该赋形剂可以帮助调节该亲水性和/或疏水性试剂的亲水性和/或疏水性。可以使用的亲水性试剂包括但不限于, 羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、聚氧化乙烯、聚乙二醇(“PEG”)、xanthum gum、海藻酸盐、聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、交联的丙烯酸均聚物和共聚物和其他药学可接受的具有溶胀和/或成凝胶性质的物质及其组合。可以使用的疏水性试剂包括但不限于, 蜡或水不溶性试剂。可以使用的蜡的例子包括但不限于, 天然和合成的蜡, 例如加拿巴蜡、蜂蜡、小烛树蜡、石蜡及其组合。可以使用的亲水性试剂包括但不限于, 甲基丙烯酸铵共聚物(例如 Eudragit® RL100、RS100)、纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、丁醋酸纤维素、丙醋酸纤维素、甲基丙烯酸

酯共聚物(例如 Eudragit® NE30D)、微晶纤维素和磷酸氢钙及其组合。在形成包衣或膜中使用的控速剂的例子包括但不限于, 乙基纤维素(例如 Surelease®和 Aquacoat® ECD)、甲基丙烯酸铵共聚物(例如 Eudragit® RL30D 和 RS30D)和甲基丙烯酸酯共聚物(例如 Eudragit® NE30D)。

本领域技术人员能够确定适合和适用于该基质剂型的药学可接受的赋形剂的类型和量。可以在本发明的制剂中使用的药学可接受的赋形剂的例子包括, 例如但不限于, 一种或多种填充剂、粘合剂、润滑剂/助流剂、增溶剂、悬浮剂、甜味和/或调味剂、防腐剂、缓冲剂、润湿剂、崩解剂、发泡剂、表面活性剂、保湿剂、缓溶剂、吸收剂、其他药学可接受的添加剂及其组合。

可以在本发明中使用的填充剂包括但不限于, 淀粉、乳糖、微晶纤维素、蔗糖、葡萄糖、山梨糖醇、甘露醇及其组合。可以使用的填充剂的例子是微晶纤维素, 例如 Avicel® PH101 和 Avicel® PH102; 乳糖, 例如乳糖一水合物、无水乳糖和 Pharmatosee DCL 21; 磷酸氢钙例如 Emcompress®。

可以在本发明中使用的粘合剂包括但不限于, 纤维素例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮, 淀粉和其他药学可接受的具有粘附性质的物质。

可以在本发明中使用的润滑剂和助流剂包括但不限于, 二氧化硅胶体例如 Aerosil® 200、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、固体聚乙二醇、硬脂酰醇富马酸钠、硅胶及其混合物和其他具有润滑或助流性质的物质。

可以使用的增溶剂包括但不限于, 共溶剂例如乙醇或丙二醇, 表面活性剂和聚合物例如聚山梨酯、聚二醇、泊洛沙姆或聚乙烯吡咯烷酮, 和油性脂肪酸和它们的单或二甘油酯例如亚油酸或甘油单月桂酸酯。

可以使用的悬浮剂包括但不限于, 羧甲基纤维素、硅酸镁铝、西黄蓍胶、膨润土、甲基纤维素和聚乙二醇。

可以在本发明中使用的甜味剂是任何天然或人造甜味剂例如但不限于, 蔗糖、木糖醇、糖精钠、cyclamate、阿司帕坦和乙酰舒泛。调味剂的例子是 Magnasweet®、泡泡糖香料、水果香料等等。

可以在本发明中使用的防腐剂包括但不限于, 山梨酸钾、尼泊金

甲酯、尼泊金丙酯、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其他酯例如尼泊金丁酯、醇例如乙醇或苯甲醇、酚类化合物例如苯酚或四元化合物例如苯扎氯铵。

可以在本发明中使用的适当的缓冲剂包括但不限于，磷酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐和组氨酸缓冲剂。

可以在本发明中使用的湿润剂包括但不限于，十二烷基硫酸铵和月桂硫酸钠。

可以在本发明中使用的适当的崩解剂包括但不限于，交联聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉、马铃薯淀粉、玉米淀粉和变性淀粉、琼脂、碳酸钙、碳酸钠、海藻酸、羧甲基纤维素钠、淀粉羟乙酸钠、微晶纤维素及其混合物。

可以在本发明中使用的适当的发泡剂是泡腾对，例如但不限于，有机酸和碳酸盐或碳酸氢盐。适当的有机酸包括但不限于，柠檬酸、酒石酸、苹果酸、富马酸、己二酸、琥珀酸和海藻酸和酸酐和酸的盐。适当的碳酸盐和碳酸氢盐包括但不限于，碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸镁、碳酸甘氨酸钠、碳酸L-赖氨酸和碳酸精氨酸。

术语“表面活性剂”在本发明中以它的常规含义使用。不论它是两性的、非离子型、阳离子型或阴离子型的，任何表面活性剂都是适合的。适当的表面活性剂的例子包括但不限于，月桂硫酸钠、聚山梨酯例如单油酸、单月桂酸、单棕榈酸、单硬脂酸聚氧乙烯山梨聚糖或聚氧乙烯山梨聚糖的其他酯(例如，商业可用的 Tweens®, 例如, Tween® 20 和 Tween® 80(ICI Speciality Chemicals))、十六烷基磺基丁二酸钠(DOSS)、卵磷脂、硬脂酸醇、十六十八烷醇、胆固醇、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯、泊洛沙姆(例如，Pluronic F68®和 F108®, 它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段共聚物); 聚氧乙烯蓖麻油衍生物或其混合物。

可以使用的保湿剂的例子包括但不限于，甘油、山梨糖醇、pentatol、聚乙二醇或丙二醇。

可以使用的吸收剂的例子包括但不限于，高岭土和膨润土。

任选用至少一个非控速层包围或包被该剂型。非控速层的功能包括但不限于，稳定活性剂、作为制剂的过程帮助剂和/或化妆增强剂的功能。该非控速层可以形成为单层、包衣或膜，或多个单层、包衣或

膜。

当该剂型包含非控速层时，所述非控速层可以是由一种或多种聚合物以及本领域已知的其他成分例如增塑剂、色素/遮光剂、蜡等等构成的。可以使用的聚合物的例子包括但不限于，羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯醇和聚乙二醇。可以使用的增塑剂的例子包括但不限于，聚乙二醇、甘油、三醋汀、柠檬酸三乙酯、邻苯二甲酸二乙酯、和矿物油。可以使用的色素/遮光剂的例子包括但不限于，水溶性染料(例如，日落黄、喹啉黄、藻红和酒石黄)、色素(例如，铝色淀、二氧化钛、氧化铁和滑石)，和天然产物(例如，核黄素、类胡萝卜素、叶绿素、花色苷和 caraiine)。可以使用的蜡的例子是石蜡。

可以用本领域技术人员公知的标准技术制备该基质剂型：直接混合、干法制粒(滚筒压实)、湿法制粒(高剪切力制粒)、碾磨或过筛、干燥(如果似乎用湿润的颗粒)、挤压/滚圆、球化或压制，和任选地，包衣。例如，制备该剂型，包括将至少一种活性剂，至少一种控速剂，和任选的至少一种药学可接受的赋形剂混合，得到粉末状混合物。然后将该粉末状混合物填充到胶囊中或压制成片。此外，可以进一步地将该粉末状混合物制粒或挤压，并用本领域已知的常规技术使该颗粒或挤出物形成片剂或填充到胶囊中。基于该剂型的最终重量，该基质剂型可以包含约 10 到约 85%重量的活性剂。该剂型的剩余部分可以包含一定量的上述成分，其中可以用本领域已知的技术调节所述量以达到需要的活性剂释放性质。

本发明同时关注的是，在例如填充到胶囊或压制成片后，本文所述的基质剂型可以随后用一种或多种肠溶衣包被。该包衣可以使用的肠溶衣在本文中进行了更详细的描述。例如，制备该剂型，包括将至少一种活性剂和至少一种药学可接受的赋形剂混合以得到粉末状混合物。然后将该粉末状混合物进行肠溶性包衣，可以压制成可以肠溶性包衣的片剂或可以填充到可以肠溶性包衣的胶囊中。同时可以用本领域已知的常规方法将该粉末状混合物进一步制粒，得到肠溶性包衣的颗粒。然后将所得到的颗粒填充到胶囊中，并用本领域已知的常规方法用至少一层肠溶衣包被该胶囊。

制备本发明的剂型可以使用的另一个系统是贮药系统，在该系统

中，包含或包括至少一种活性剂的至少一个芯是用至少一种药学可接受的包衣、层或膜进行包被或涂层。该包衣、层或膜及其相对量为活性剂从该贮药系统扩散到胃肠道提供了预定的抵抗力。因此，活性剂从芯中逐渐释放到胃肠道中，因此为至少一种活性剂提供了需要的持续释放。

如上简述，贮药系统和制备该剂型的方法是本领域公知的，例如 U.S. 5,286,497 和 5,737,320 描述了这种剂型和它们的制备方法，将这两篇文献通过参考引入本文。在本发明的剂型中，该芯可以是颗粒、珠、丸、微粒、微球、小片、片剂或团聚物。可以以各种不同的方法制备该芯。例如，该芯可以包含至少一种活性剂和本文前述的控速剂中的至少一种，和任选地，本文前述的药学可接受的赋形剂中的至少一种的混合物。可替代地，该芯可以包含至少一种活性剂，和任选地，至少一种药学可接受的赋形剂，可以进一步用至少一种控速剂包围或包被。可替代地，该芯可以包含其上应用了至少一种活性剂和任选的至少一种药学可接受的赋形剂的惰性基质。此外，可以用至少一种控速剂、至少一种非控速层、至少一层肠溶衣或任意组合进一步包围或包被该基质。

任选地，该芯可以包含本文前述的一个或多个非控速层。该制剂中非控速层的位置并不是关键性的。例如，该非控速层可以存在于芯和肠溶衣或其他聚合物包衣之间。可替代地，该非控速层可以包围或包围肠溶衣或其他聚合物包衣。

基于该芯的最终重量，该芯可以包含约 10 到约 99%重量的活性剂。该芯的剩余部分可以包含一定量的上述成分，可以用本领域已知的技术调节所述量以达到需要的活性剂释放性质。

可以用本领域技术人员公知的标准技术制备该芯：直接混合、干法制粒(滚筒压实)、湿法制粒(高剪切力制粒)、碾磨或过筛、干燥(如果似乎用湿润的颗粒)、挤压/滚圆、球化或压制，和任选地，包衣。

贮药系统的第二主要组分是至少一种包衣、层或膜，用于控制活性剂从该剂型中的释放。可以使用的包衣、层或膜的例子是聚合物包衣。可以使用的适当的聚合物的例子包括但不限于，乙基纤维素、醋酸纤维素、丙酸纤维素(低、中或高分子量)、丙醋酸纤维素、丁醋酸纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、三醋酸纤维素、聚(甲基丙烯酸甲酯)、

聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)、聚(丙烯酸十八烷酯)、聚(乙烯)、聚(乙烯)低密度、聚(乙烯)高密度、聚(丙烯)、聚(环氧乙烷)、聚(对苯二甲酸乙二酯)、聚(乙基异丁基醚)、聚(醋酸乙烯)、聚(氯乙烯)或聚氨基甲酸酯或其混合物。

可以用本领域已知的方法和技术应用该聚合物包衣。适当的包衣装置的例子包括流化床包衣器和盘式包衣器。在下列文献中更详细地描述了应用技术 i) Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical composition, ed. J. W. McGinity, Marcel Dekker, Inc. New York, New York(1997); 和 ii) pharmaceutical composition: Tablets Vol. 3. ed. H. A. Lieberman, L. Lachman 和 J. B. Schwartz, Marcel Dekker, Inc. New York, New York pp. 77-287, (1990)。

可以应用芯上的其他包衣、层或膜是至少一层肠溶衣。一层或多层肠溶衣可以应用于该芯上(该芯可以或可以不包含一层或多层控速层、非控速层或控速层和非控速层的组合)。例如, 肠溶衣可以分散或溶解在水或适当的有机溶剂中, 然后喷雾到芯上, 或作为干燥包衣应用于芯上。可以在本发明使用的任意肠溶衣包括但不限于, 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物的溶液或分散液、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸共聚物、偏苯三酸醋酸纤维素、虫胶及其组合。出于环境的理由, 也可以在本发明中使用水基包衣。可以使用的水基包衣的例子包括但不限于, 甲基丙烯酸和甲基丙烯酸酯共聚物、琥珀酸醋酸羟丙基甲基纤维素、丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸共聚物、邻苯二甲酸醋酸纤维素及其组合。

该肠溶衣可以形成单或多层。本领域技术人员可以容易地确定包衣的厚度, 但是必须足以在胃的酸性环境中保护该剂型。

该肠溶衣可以包含一种或多种药学可接受的增塑剂(以获得需要的力学性质, 例如但不限于, 改善肠溶衣的柔性和强度), 例如但不限于, 三醋汀、柠檬酸酯、苯二甲酸酯、癸二酸二丁酯、十六醇、聚乙二醇、聚山梨酯。所使用的增塑剂的类型和量取决于肠溶衣的组成, 而且是本领域技术人员容易确定的。除了一种或多种增塑剂外, 该肠溶衣也

可以包含消结块剂,例如滑石,以及分散剂、着色剂、色素、消沫剂及其他增强肠溶衣的厚度和/或调节或调整酸性胃液扩散进入芯的药学可接受的试剂。

如果使用一种或多种肠溶衣,也可以在该芯和肠溶衣之间使用包衣(该包衣有时也称作“包底衣”)。可以使用任何成膜聚合物作为包底衣。例如,可以使用聚合物例如聚乙烯醇、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素。

在渗透泵系统中,通过具有至少一个孔口的半渗透性膜包裹该芯。该半渗透性膜对于水是可渗透的,但是对于活性剂则是不可渗透的。当该系统暴露在体液中时,水将渗透通过半渗透膜进入到包含渗透赋形剂和至少一种活性剂的片剂芯中。在该剂型内渗透压升高,活性剂通过孔口释放出来以平衡压力。

在更复杂的泵中,该芯可以包含多个内隔室。例如,第一个隔室可以包含至少一种活性剂,第二个隔室可以包含至少一种与液体接触溶胀的聚合物。在摄取后,该聚合物以预定速率渗透进入到包含活性剂的隔室中,并使活性剂以该速率释放出来。

脉冲释放系统也是本领域技术人员公知的。脉冲释放系统以脉冲方式(即,在不同时间点)释放至少一种活性剂。脉冲释放系统也可以包括立即释放和延长释放的组合。多种结构都适合活性剂从剂型中脉冲释放。

渗透泵是本领域公知的,并且在文献中进行了描述。例如,U. S. 4,088,864, 4,200,098, 和 5,573,776 描述了渗透泵和它们的制备方法;将它们通过参考引入本文。

一般地,典型地形成渗透泵包括,压制渗透压活性药物(或渗透非活性药物和渗透活性剂或渗透剂的组合),然后用半渗透膜包被该片剂,其中该片及对于外部的水基液体是可渗透的,但是对于药物和/或渗透剂的通过是不可渗透的。可以通过半渗透膜壁钻出一个或多个递送孔。可替代地,在原位置形成通过该壁的孔,包括在该壁中掺入可滤去的成控物质。在操作时,通过半渗透膜壁吸收外部的水基液体,并与至少一种活性剂接触形成活性剂的溶液或混悬液。由于通过半渗透膜壁吸收新鲜的液体然后通过孔口“泵”出活性剂的溶液或混悬液。

如本文前述,该渗透泵可以包含多个分离的隔室。第一个隔室可

以包含如上所述的活性剂，第二个隔室可以包含可扩大的由可溶胀的亲水聚合物构成的驱动成分，该亲水聚合物减小了活性剂占据的体积，因此在较长时间里以可控速率从该装置中递送活性剂。可替代地，该隔室可以包含至少一种活性剂的分剂量。

可以使用的半渗透膜包括但不限于，本领域已知的作为渗透和反转的渗透膜的半渗透聚合物，例如酰化纤维素、二酰化纤维素、三酰化纤维素、醋酸纤维素、二醋酸纤维素、三醋酸纤维素、醋酸琼脂、三醋酸直链淀粉、 β -葡聚糖、醋酸乙醛二甲酯、醋酸纤维素乙基氨基甲酸酯、聚酰胺、聚氨基甲酸酯、磺化聚苯乙烯、邻苯二甲酸醋酸纤维素、醋酸纤维素甲基氨基甲酸酯、琥珀酸醋酸纤维素、二甲基氨基醋酸醋酸纤维素、醋酸纤维素乙基氨基甲酸酯、氯乙酸醋酸纤维素、二棕榈酸纤维素、二辛酸纤维素、二辛酸纤维素、二戊酸纤维素、戊酸醋酸纤维素、琥珀酸醋酸纤维素、琥珀酸丙酸纤维素、甲基纤维素、对甲苯磺酸醋酸纤维素、丁醋酸纤维素、如 U. S. 3,173,876, 3,276,586, 3,541,005, 3,541,006, 和 3,546,142 所述的由聚阴离子和聚阳离子的共沉淀形成的交联的选择性本渗透聚合物、如 Loeb 和 Sourirajan 在 U. S. 3,133,132 中描述的半渗透聚合物、轻质交联聚苯乙烯衍生物、交联聚(苯乙烯磺酸钠)、聚(乙烯苯甲基三甲基氯化铵)、取代度高达 1 和乙酰含量达 50% 的醋酸纤维素、取代度高达 1 到 2 和乙酰含量达 21 到 35% 的二醋酸纤维素、取代度高达 2 到 3 和乙酰含量达 35 到 44.8% 的二醋酸纤维素，如 U. S. 4,160,020 所述。

当至少一种活性剂本身不足以是渗透活性的时可以使用渗透剂存在于泵中，该渗透剂是渗透有效的化合物，可以溶解于进入该泵的液体中，通过半渗透壁与外部液体显示渗透压梯度。用于该目的的渗透有效的渗透剂包括硫酸镁、硫酸钙、氯化镁、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾、硫酸钠、d-甘露醇、尿素、山梨醇、棉子糖、蔗糖、葡萄糖、亲水聚合物例如纤维素聚合物，其混合物等等。渗透剂可以以过量存在，它可以是任何物理形式，例如颗粒、粉末、颗粒等等。适合本发明的渗透剂的大气的渗透压大于 0，一般高达约 500 atm 或更高。

可扩大的驱动成分可以是可溶胀的、亲水聚合物，其可以与水和水性生理液相互作用并溶胀或膨胀到平衡状态。该聚合物显示了在水

中溶胀的能力，并在聚合物结构内保持了显著部分的吸收水。该聚合物溶胀或膨胀到非常高的程度，通常显示 2 到 59 倍的体积增加。该聚合物可以是交联的或可以是不交联的。该可溶胀的、亲水聚合物可以是轻度交联的，所述交联是由共价离子键或氢键形成的。该聚合物可以是植物、动物与合成来源的。可以在本发明中使用的亲水聚合物包括分子量为 30,000 到 5,000,000 的聚(羟烷基甲基丙烯酸酯)；κ-角叉菜胶、分子量为 10,000 到 360,000 的聚乙烯吡咯烷酮；阴离子和阳离子水凝胶；聚合电解质络合物；具有低级醋酸残基的、与乙二醛、甲醛或戊二醛交联并且聚合度为 200 到 30,000 的聚(乙烯醇)；甲基纤维素的混合物；交联的琼脂和羧甲基纤维素；水不溶性、水溶胀性聚合物产物，由马来酸酐与苯乙烯、乙烯、丙烯、丁烯或异丁烯的精细分离的共聚物的分散体形成的，其中在该共聚物中每分子的马来酸酐与 0.001 到约 0.5 分子的饱和交联剂相交联；N-乙酰内酰胺的水可溶胀性聚合物等等。

本文使用的术语“孔口”是指适合从渗透系统中释放至少一种活性剂的工具和方法。该表达包括一种或多种孔或孔口，用机械方法通过半渗透膜来钻出该孔或孔口。可替代地，可以通过在半渗透膜中掺入可侵蚀组分，例如明胶填料来形成该孔口。在半渗透膜足以渗透通过活性剂的情况下，膜中的孔可以足以以足够满足血浆阈值的量释放至少一种活性剂。在这些情况下，术语“通道”是指膜壁内的孔，尽管在那里没有钻出孔或已经钻出了其他的孔口。在美国专利 3,845,770 和 3,916,899 描述了渗透通道和通道的最小和最大尺寸的详述，通过参考将其内容引入本文。

可以用本领域已知的常规技术制备渗透泵。例如，在一个实施方案中，可以将至少一种活性剂，至少一种控速剂和任选的至少一种药学可接受的赋形剂置于一个临近通道的隔壁的区域中，将其压制成大或对应于至少一种活性剂将占据的隔壁的区域的内部大小的固体，或者该活性剂、控速剂和赋形剂和溶剂通过常规方法例如球磨、calendaring、搅拌或碾磨混合形成固体或半固体，然后压制成预选择的形状。接着，亲水聚合物层以类似的方式与药物层接触，用半渗透壁包围这两层。可以通过常规的两层压制技术制备药物制剂和亲水聚合物层。可以通过将所压制的形状模压、喷雾或浸入到成壁物质中来

应用该壁。应用该壁的另一可以使用的技术是空气悬浮技术。该技术包括悬浮和翻滚该压制剂，并在空气流中干燥亲水聚合物和成壁组合物，直至该壁应用于试剂-亲水聚合物混合物上。该空气悬浮技术在下文中进行了描述：U. S. 2,799,241; J. Am. Pharm. Assoc, 48: 451-459(1979)。在下列文献中描述了其他制备技术：Modern Plastics Encyclopedia, Vol. 46, pp. 62-70(1969); 和 Pharmaceutical Sciences, Remington, Fourteenth Edition, pp. 1626-1678 (1970), Mack Publishing Company, Easton, PA 出版。

如本文所述，本发明包括任意适合口服的剂型，包括但不限于，胶囊、片剂、丸剂、粉末等等。本文也关注口服的液体剂型，包括但不限于，药学可接受的乳剂、溶液、混悬液或糖浆。

本领域普通技术人员将会理解，可以用常规试验通过经验确定任意剂型中包含的至少一种活性剂的有效量。在本发明的制剂中活性剂的实际剂量水平可以是不同的，以得到有效得到所需的治疗应答的活性剂的量。所选择的剂量水平取决于需要的治疗效果、给药途径、所施用的活性剂的效力，治疗所需的持续时间和其他因素。

IV. 其他药学可接受的活性剂和联合治疗

本发明的固体剂型也可以包含除 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐和/或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸以外的药学可接受的活性剂(所述 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸，2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐和/或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸以外的活性剂在本文中统称为“其它试剂”)。此外，这些其它试剂可以与本发明的剂型共包装，或与本发明的固体剂型作为一个或多个分离和不同的剂型共同施用。这些其他试剂可以与活性剂属于相同的治疗类型(例如，脂调节药剂)或可以是不同的治疗类型(例如，抗高血压药剂)。可以包括在本发明的剂型中或作为本发明的剂型的一部分或与本发明的制剂共同施用的其他试剂的例子包括但不限于，脂调节剂、抗高血压剂、抗糖尿病剂、减肥剂、抗逆转录病毒剂、抗血小板剂或维生素和矿物质。

其他活性剂的例子，包括但不限于：

-脂调节剂(例如但不限于，阿伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普

伐他汀、洛伐他汀、西立伐他汀、罗苏伐他汀、匹伐他汀、氯贝酸、烟酸/烟碱酸、torcetrapib、考来替泊、奥来替酚、 ω -3 酸乙基酯、考来维仑、考来烯胺、依泽替米贝、MD-0727、吉非贝齐或普罗布考);

-抗高血压剂(例如,但不限于,氨氯地平、贝那普利、贝尼地平、坎地沙坦、卡托普利、卡维地洛、达罗地平、地尔硫革、二氮嗪、多沙唑嗪、依那普利、epleronone、依普沙坦、非洛地平、非诺多泮、福辛普利、胍那苄、伊洛前列素、依贝沙坦、伊拉地平、lercardinipine、赖诺普利、氯沙坦、米诺地尔、萘必洛尔、尼卡地平、硝苯地平、尼莫地平、尼索地平、奥马曲拉、酚苄明、哌唑嗪、喹那普利、利舍平、司莫地尔、sitaxsentan、特拉唑嗪、替米沙坦、拉贝洛尔、缬沙坦、氨苯蝶啶、美托洛尔、甲基多巴、雷米普利、奥美沙坦、噻吗洛尔、维拉帕米、可乐定、纳多洛尔、bendromethiazide、托塞米、氢氯噻嗪、螺内酯、培哌普利、胍屈嗪、倍他洛尔、呋塞米、喷布洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、比索洛尔、纳多洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔、吲哚帕胺、trandolopril、阿米洛利、莫昔普利、美托拉宗或缬沙坦);

-抗糖尿病剂(例如,但不限于,阿卡波糖、口服胰岛素、醋酸己脲、氯磺丙脲、环格列酮、法格立他扎、格列本脲、格列齐特、格列吡嗪、高血糖素、格列本脲、glymepiride、米格列醇、吡格列酮、那格列奈、匹马吉定、瑞格列奈、罗格列酮、妥拉磺脲、甲苯磺丁脲、氨苯蝶啶或曲格列酮);

-减肥剂(例如但不限于,芬特明、苯甲曲秦、苄非他明、安非拉酮、西布曲明、奥利司他或利莫那班);

-抗逆转录病毒剂(例如但不限于,安泼那韦、替拉那韦、拉米夫定、茚地那韦、恩曲他滨、阿巴卡韦、恩夫韦地、沙奎那韦、洛匹那韦、利托那韦、福沙那韦、甲磺酸地拉夫定、齐多夫定、阿扎那韦、依法韦仑、替诺夫韦、恩曲他滨、去羟肌苷、奈非那韦、奈韦拉平或司他夫定);

-抗血小板剂(例如但不限于,阿司匹林、西洛他唑或己酮可可碱);
或

-或维生素、矿物质或维生素和矿物质的组合(例如,但不限于,叶酸、钙或铁)。

如本文简要提示, 其他试剂可以包括在本发明的剂型中。包括在本发明的剂型中的其它试剂的精确位置和量是本领域技术人员容易确定的, 将取决于要递送的其他试剂以及所要提供的治疗。当其他试剂包括在本发明的剂型中时, 活性剂(2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸、2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的盐和/或缓冲的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸中的至少一种)和其它试剂以单一制剂施用。可替代地, 其它试剂和活性剂可以分别包含在分离的剂型中, 并同时或逐次施用。

V. 使用本发明的剂型的方法

本发明的口服制剂可以在治疗各种疾病中使用。当本发明的口服制剂包含至少一种活性剂及其组合时, 这些制剂可以用于治疗疾病例如高胆固醇血症、高甘油三酯血症、心血管疾病、冠心病、外周血管疾病(包括症状性颈动脉疾病)和代谢性疾病(例如但不限于, 肥胖、糖尿病、食欲过盛、内分泌异常、甘油三酯贮积病、巴-比二氏综合征、Lawrence-Moon 综合征、普-拉-威综合征、hypophagia、厌食症和恶病质)。此外, 这些制剂可以用于在原发性高胆固醇血症和混合型血脂障碍(Fredrickson IIa 和 IIb 型)的成年患者中辅助治疗, 以降低低密度脂蛋白胆固醇(下文作“LDL-C”)、总胆固醇(下文作“总-C”)、甘油三酯和载脂蛋白 B(下文作“Apo B”)。这些组合物也可以用于在高胆固醇血症(Fredrickson IV 和 V 型高脂血症)的成年患者中辅助治疗。显著提供血清甘油三酯的水平(例如, >2000 mg/dL)可以增加发生胰腺炎的危险。此外, 这些制剂可以进一步用于其他适应症, 其中典型地使用脂调节剂。

通过实施例, 并且非限制性地, 现在给出本发明的实施例。

实施例 1: 药物制剂

制备下列制剂, 并进行在体外和在健康人类患者中进行试验: (a) 三种包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的小片剂(都没有肠溶衣)(制剂 1, 2, 和 8); (b) 六(6)种包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的胆碱盐的肠溶衣小片剂(制剂 5 和 9-13); (c) 包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的胆碱盐的单-单位肠溶衣片剂(制剂 6); 和(d) 在胶囊中包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的包

衣颗粒(制剂 7)。制备制剂 3 和 4(包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的胆碱盐), 进行体外试验, 但不在人类患者中进行试验。此外, 包含 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的胆碱盐的原型渗透泵进行体外试验, 但不在人类患者中进行试验。

下表 15 到 24 列出了上述制剂的组成(在下列实施例中涉及的制剂分别称作“制剂 1”或“剂型 1”, 制剂“5”或“剂型 5”, 或“制剂 10”或“剂型 10”等等。)。除了包衣方法外, 使用类似的制备方法制备所有的制剂。特别地, 使用高剪切力法将活性成分和药学可接受的赋形剂掺入到颗粒中。将颗粒过筛、干燥、过筛(或研磨)并与剩余的成分混合, 形成最终的粉末状混合物。由此, 采用了各种方法。对于除制剂 7 以外的所有制剂, 用旋转压片机将最终的粉末状混合物进行进一步压制以得到片剂。对于制剂 5-6 和 9-13, 用肠溶衣包被该片剂。制剂 1, 2, 3 和 8 不包衣。制剂 7 的粉末状混合物和制剂 4 的小片剂用控速剂(即, 控速聚合物)包被。

下面提供了所有制备方法的详细描述。

表 15

制剂 1(胶囊中没有肠溶衣的小片剂)的组成。每个片剂的大小是直径约 2 mm。每个胶囊的剂量强度是 130 mg 游离酸等价物。

成分	%W/W (基于芯片剂的重量)
芯	
颗粒内	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸	35%
HPMC K15M	10%
Aicel PH101	12%
PVP 30	2.25%
颗粒外	
二氧化硅胶体	0.5%
HPMC K15M	40%
硬脂酸镁	0.25%
包衣	未使用

制剂 1 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合约 1 分钟。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水，并在适当的时间里继续制粒，直至达到预定终点(例如，粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于流化床干燥器中干燥。
5	将干燥颗粒过筛
6	通过网筛筛选颗粒外的 HPMC K15M 和二氧化硅胶体，负载到混合器中并混合 2 分钟。
7	将步骤 5 的干燥和过筛颗粒负载到混合器中，并混合 5 分钟。
8	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到上述混合器中并混合 1 分钟。
9	将步骤 8 的上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成目标片重。
10	将包衣的片剂包封在胶囊中。进行胶囊的金属检测并排出淘汰的胶囊。将可接受的胶囊包装到临床使用的瓶中。

表 16

制剂 2(胶囊中没有肠溶衣的小片剂)的组成。每个片剂的大小是直径约 3.2 mm。每个胶囊的剂量强度是 130 mg 游离酸等价物。

成分	%W/W (基于芯片剂的重量)
芯	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸	40%
二碱式磷酸钙	15%
Aicel PH101	24%
PVP 30	5%
乳糖一水合物	15%
硬脂酸镁	1%
包衣	未使用

制剂 2 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将所有成分(除了硬脂酸镁)负载到高剪切力制粒器中并干燥混合约 1 分钟。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水,并在适当的时间里继续制粒,直至达到预定终点(例如,粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒,并放置于烤箱中干燥。
5	研磨该干燥颗粒并排出到混合器中。
6	通过网筛筛选硬脂酸镁,负载到上述混合器中并混合适当长的时间。
7	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成目标片重。
8	用手将包衣的片剂包封在胶囊中。进行胶囊的金属检测并排出淘汰的胶囊。将可接受的胶囊包装到临床使用的瓶中。

表 17

制剂 3(没有包衣的单-单元基于 HPMC 的片剂)的组成。每个片剂的剂量强度是 130 mg 游离酸等价物。

成分	%W/W (基于芯片剂的重量)
芯	
颗粒内	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸	61.0%
HPMC K15M	30.25%
Aicel PH101	5.0%
PVP 30	3.0%
颗粒外	
二氧化硅胶体	0.25%
硬脂酸镁	0.5%
包衣	
未使用	

制剂 3 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合至均匀。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水，并在适当的时间里继续制粒，直至达到预定终点(例如，粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于烤箱中干燥。
5	让干燥颗粒通过网筛。将颗粒保持在筛上研磨。
6	将筛选和研磨的颗粒负载到 V-型混合器中。通过网筛筛选二氧化硅胶体，并负载到相同的 V-型混合器中。混合至均匀。
7	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到相同的 V-型混合器中。混合至均匀。
8	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成药片。
9	将片剂包装到临床使用的瓶中。

表 18

制剂 4(在胶囊中的包衣小片剂)的组成。每个片剂的剂量强度是 130 mg 游离酸等价物。

成分	%W/W (基于芯片剂的重量)
芯	
颗粒内	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸	40.0%
Aicel PH101	24.0%
磷酸二钙	15.0%
乳糖一水合物	15.0%
PVP 30	5.0%
颗粒外	
硬脂酸镁	1.0%
包衣	
Surelease E-7-19010(固体含量)	6.0%
欧巴代 Clear	1.5%

制剂 4 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合至均匀。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水，并在适当的时间里继续制粒，直至达到预定终点(例如，粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于烤箱中干燥。
5	让干燥颗粒通过网筛。将颗粒保持在筛上研磨。
6	将筛选和研磨的颗粒负载到 V-型混合器中。
7	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到上述 V-型混合器中。混合至均匀。
8	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成目标片重。
9	将水、滑石和柠檬酸三乙酯负载到容器中并混合，然后与 Surelease 和欧巴代良好混合。
10	将上述压制片剂负载到 Wuster 包衣机中，用预混合的包衣溶液开始包衣。当达到目标的包衣水平时停止包衣
11	用手将包衣的片剂包封在胶囊中。进行胶囊的金属检测并排出淘汰的胶囊。将可接受的胶囊包装到临床使用的瓶中。

表 19

制剂 5(在胶囊中的包衣小片剂)的组成。每个片剂的大小是直径约 3.2 mm。每个片剂的剂量强度是 130 mg 游离酸等价物。

成分	%W/W (基于芯片剂的重量)
芯	
颗粒内	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸	49.9%
HPMC K15M	35.0%
Aicel PH101	11.1%
PVP 30	3%
颗粒外	
二氧化硅胶体	0.5%
硬脂酸镁	0.5%
包衣	
Eudragit® L30D55	10.4%
滑石	5.2%
柠檬酸三乙酯	1.6%

制剂 5 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合 1 分钟。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水，并在适当的时间里继续制粒，直至达到预定终点(例如，粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于烤箱中干燥。
5	让干燥颗粒通过网筛。将颗粒保持在筛上研磨。
6	将筛选和研磨的颗粒负载到 V-型混合器中。通过网筛筛选二氧化硅胶体，并负载到相同的 V-型混合器中。混合 5 分钟。
7	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到上述 V-型混合器中。混合 2 分钟。
8	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成目标片重。
9	将水、滑石和柠檬酸三乙酯负载到容器中并混合，然后与 Eudragit® L30D55 混悬液良好混合。
10	将上述压制片剂负载到 Wuster 包衣机中，用预混合的包衣溶液开始包衣。当达到目标的包衣水平时停止包衣
11	用手将包衣的片剂包封在胶囊中。进行胶囊的金属检测并排出淘汰的胶囊。将可接受的胶囊包装到临床使用的瓶中。

表 20

制剂 6(单-单元的肠溶衣片剂)的组成。每个片剂的剂量强度是 130 mg 游离酸等价物。

成分	%W/W (基于芯片剂的重量)
芯	
颗粒内	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸	65%
HPMC K15M	15%
Aicel PH101	10.75%
PVP 30	3%
颗粒外	
Aicel PH102	5.0%
二氧化硅胶体	0.75%
硬脂酸镁	0.5%
包衣	
Eudragit® L30D55	9.5%
滑石	4.8%
柠檬酸三乙酯	1.4%

制剂 6 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合至均匀。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水，并在适当的时间里继续制粒，直至达到预定终点(例如，粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于烤箱中干燥。
5	让干燥颗粒通过网筛。将颗粒保持在筛上研磨。
6	将筛选和研磨的颗粒负载到 V-型混合器中。通过网筛筛选二氧化硅胶体和 Avicel®，并负载到相同的 V-型混合器中。混合至均匀。
7	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到上述 V-型混合器中。混合至均匀。
8	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成目标片重。
9	将水、滑石和柠檬酸三乙酯负载到容器中并混合，然后与 Eudragit® L30D55 混悬液良好混合。
10	将上述压制片剂负载到包衣机中，用预混合的包衣溶液开始包衣。当达到目标的包衣水平时停止包衣
11	将片剂包装到临床使用的瓶中。

表 21

制剂 7(胶囊中包衣的颗粒)的组成。每个片剂的剂量强度是 130 mg 游离酸等价物。

成分	%W/W (基于芯片剂的重量)
颗粒内	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸	91.4%
Eudragit® NE 30D	4.9%
PVP K30	2.7%
颗粒外	
硬脂酸镁	1.0%
包衣	
Eudragit® NE 30D	7.0
滑石	7.0

制剂 7 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合 1 分钟。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的 Eudragit® NE 30D 并开始制粒。
3	停止加入 Eudragit® NE 30D, 并在适当的时间里继续制粒, 直至达到预定终点(例如, 粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒, 并放置于烤箱中干燥。
5	让干燥颗粒过筛。
7	将步骤 5 的干燥和过筛的颗粒负载到混合器中并混合均匀。
8	通过网筛筛选硬脂酸镁, 并负载到上述混合器中并混合至均匀。
9	将水、滑石负载到容器中并混合, 然后与 Eudragit® L30D55 混悬液良好混合。
10	将上述步骤 8 的颗粒负载到包衣机中, 用预混合的包衣溶液开始包衣。当达到目标的包衣水平时停止包衣
11	将包衣的片剂包封在胶囊中。进行胶囊的金属检测并排出淘汰的胶囊。将可接受的胶囊包装到临床使用的瓶中。

表 22

制剂 8(胶囊中没有包衣的小片剂)的组成。每个片剂的大小是直径约 2.0 mm。每个片剂的剂量强度是 130 mg 游离酸等价物。

成分	%W/W (基于芯片剂的重量)
颗粒内	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸	91.8%
Eudragit® NE 30D	5.0%
PVP K30	2.8%

颗粒外	
硬脂酸镁	1.0%

制剂 8 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合均匀。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的 Eudragit® NE 30D 并开始制粒。
3	停止加入 Eudragit® NE 30D，并在适当的时间里继续制粒，直至达到预定终点(例如，粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于流化床干燥器中干燥。
5	让干燥颗粒过筛。
6	将步骤 5 的干燥和过筛的颗粒负载到混合器中。
7	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到上述混合器中，并混合至均匀。
8	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。压制片剂至目标片重。
9	用手将包衣的片剂包封在胶囊中。进行胶囊的金属检测并排出淘汰的胶囊。将可接受的胶囊包装到临床使用的瓶中。

表 23

制剂 9, 10, 和 11(胶囊中有肠溶衣的小片剂)的组成。每个片剂的大小是直径约 3 mm。每个片剂的剂量强度是 135 mg 游离酸等价物。

制剂 9, 10, 和 11 的组成

成分	制剂 9(%w/w)	制剂 10(%w/w)	制剂 11(%w/w)
颗粒内			
非诺贝酸, 胆碱盐	57.5	65.5	71.5
HPMC K15M	37	27	21
PVP K30	3	3	3
颗粒外			
HPC EXF	3	3	3
二氧化硅胶体	0.5	0.5	0.5
硬脂酸富马酸钠	1	1	1
包衣			
Eudragit® L30D55	9.9	9.9	9.9
滑石	4.55	4.55	4.55
柠檬酸三乙酯	1.36	1.36	1.36

制剂 9, 10 和 11 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合至均匀。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水，并在适当的时间里继续制粒，直至达到预定终点(例如，粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于烤箱中干燥。
5	让干燥颗粒通过网筛。将颗粒保持在筛上研磨。
6	将筛选和研磨的颗粒负载到 V-型混合器中。通过网筛筛选二氧化硅胶体和 HPC EXF，并负载到相同的 V-型混合器中。混合至均匀。
7	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到上述 V-型混合器中。混合至均匀。
8	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成目标片重。
9	将水、滑石和柠檬酸三乙酯负载到容器中并混合，然后与 Eudragit® L30D55 混悬液良好混合。
10	将上述压制片剂负载到 Wuster 包衣机中，用预混合的包衣溶液开始包衣。当达到目标的包衣水平时停止包衣
11	用手将包衣的片剂包封在胶囊中。进行胶囊的金属检测并排出淘汰的胶囊。将可接受的胶囊包装到临床使用的瓶中。

表 24

制剂 12 和 13(胶囊中有肠溶衣的小片剂)的组成。每个片剂的的大小是直径约 3 和 4 mm。每个片剂的剂量强度是 135 mg 游离酸等价物。

制剂 12 和 13 的组成

成分	制剂 12(%w/w)	制剂 13(%w/w)
颗粒内		
非诺贝酸, 胆碱盐	65.5	65.5
HPMC K15M	5	27
HPMC K100LV	22	0
PVP K30	3	3
颗粒外		
HPC EXF	3	3
二氧化硅胶体	0.5	0.5
硬脂酸富马酸钠	1	1
包衣		
Eudragit® L30D55	9.9	9.9
滑石	4.55	4.55
柠檬酸三乙酯	1.36	1.36

制剂 12 和 13 的制备方法

步骤	
1	称取适当量的每种成分。将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合至均匀。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水，并在适当的时间里继续制粒，直至达到预定终点(例如，粉末或时间)
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于烤箱中干燥。
5	让干燥颗粒通过网筛。将颗粒保持在筛上研磨。
6	将筛选和研磨的颗粒负载到 V-型混合器中。通过网筛筛选二氧化硅胶体和 HPC EXF，并负载到相同的 V-型混合器中。混合至均匀。
7	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到上述 V-型混合器中。混合至均匀。
8	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成目标片重。
9	将水、滑石和柠檬酸三乙酯负载到容器中并混合，然后与 Eudragit® L30D55 混悬液良好混合。
10	将上述压制片剂负载到 Wuster 包衣机中，用预混合的包衣溶液开始包衣。当达到目标的包衣水平时停止包衣
11	用手将包衣的片剂包封在胶囊中。进行胶囊的金属检测并排出淘汰的胶囊。将可接受的胶囊包装到临床使用的瓶中。

实施例 2：溶出法

收集实施例 1 中所述的制剂 1-2 和 5-13 的溶出数据，并用单一 pH 法在附图 3 中进行了描述。

收集实施例 1 中所述的制剂 1-2 和 5-13 的溶出数据，并用双重 pH 法在附图 4 中进行了描述。

实施例 3: 人体的生物学研究

实施例 4, 5, 6 和 7 所述的研究的目的是确定制剂 1-2 和 5-13 的生物利用度。根据交叉给药设计, 利用了 1 期, 单剂量, 标签开放的研究。在各个研究中患者的数量是不同的。应当注意的是, 在本文所述的每个实施例中进入研究的患者数量和完成至少一部分研究的患者数量是不同的。进入研究和指定在每个研究期接受下列方案之一的患者是: (1) 参照物; (2) 在高脂进食条件下的试验试剂; 或 (3) 在禁食条件下的试验试剂。方案的顺序是这样的, 以使得在完成研究时预定量的患者接受了所有的方案, 同时其他人接受了部分的方案。典型地约 14 天的停药间隔将给药分成了两(2)个相连的时期。选择一般健康良好的成年男性和女性参加该研究。

对于典型的研究, 将患者限制在研究场所中, 并在每个研究期里监督 6 天。在研究的第 1 天(给药日的前 1 天)的下午开始每个时期的限制, 并在收集 120-小时血样后终止。在研究的第 6 天完成预定的研究过程。在限制期间不允许进行重体力劳动。

除了每个时期的研究的第 1 天的早餐外, 患者接受了标准食物, 脂肪提供了占限制其所有食物的每天的约 34% 卡路里。对于在禁食条件下接受试验制剂的患者, 除了饮水解渴外, 在给药开始前 10 小时并持续至次日(研究第一天)收集 4 小时-血样后不允许摄取任何食物或饮料。在给药前 1 小时和给药后 1 小时不允许摄取任何液体。对于每个时期的研究第一天的早餐, 对应于他们的指定方案, 患者可以接受一餐或不接受餐。指定在进食条件下接收试验制剂的患者接受了高脂早餐, 这在给药前 30 分钟提供了约 100Kcal, 脂肪提供了 50% 的卡路里。

在研究的第一天, 所有患者在收集 4-小时血样后接受午餐, 在收集 10-小时血样后接受晚餐, 在晚餐后约 4 小时接受点心。除了早餐外, 在所有 4 个时期的密集药代动力学取样日(研究的第一天)餐食的量是相等的。

典型地在每个时期, 在给药前和给药后 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 48, 72, 96 和 120 小时从患者中收集血样。离心分离血样以分离血浆。将血浆样品冷冻贮存直至分析。

用有效的液体色谱法和质谱检测确定非诺贝酸的血浆浓度。

用无房室法评价非诺贝酸的药动力学参数值。第一，由血浆-时间数据直接确定观测到的最大血浆浓度($C_{\max}$)和 $C_{\max}$ 的时间(峰值时间, $T_{\max}$)。第二，由得自曲线的末端 log-线性期的血浆浓度与时间的对数的最小二乘法线性回归的斜度得到末期消除速率常数(λ_z)的值。浓度-时间数据点的最小值可以用于确定 λ_z 。末期消除半衰期($t_{1/2}$)是计算为 $\ln(2)/\lambda_z$ 。第三，时间 0 到最后可测定浓度(AUC_t)的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)是通过线性梯形法计算。通过 λ_z 除以最后可测定的血浆浓度(C_t)推断无限时间的 AUC，得到时间 0 到无限时间(AUC_{∞})的 AUC。

进行 $T_{\max}$ 和 $C_{\max}$ 和 AUC 的自然对数的方差分析(ANOVA)。该模型包括顺序、顺序内的患者、时间和方案的效果。顺序、时间和方案的效果是固定的，而患者的效果是随机的。对于序列效果的试验，F 统计值的分母平方和是顺序内患者的平方和。对于时间和方案效果的试验，F 统计值的分母平方和是残差平方和。以显著性水平 0.05 进行该统计学试验。

高-脂餐方案相对于禁食方案的生物利用度是通过两个单侧检验方法以 90%置信区间进行评价的。在施用后非诺贝酸的药动力学参数的平均值 $\pm$ 标准差(SD)和所观测的最小和最大值列于实施例 4, 5, 6 或 7 所示的表中。除非另有说明，在实施例 4, 5, 6 或 7 所示的表中，每个单元格所示的顶端值是平均值 $\pm$ SD。在每个单元格中所示的中间值是最小值。在每个单元格中所示的下面的值是最大值。

实施例 4: 食物效应-制剂 1, 2, 5, 6, 7 和 8

如实施例 3 中所述，在禁食和进食患者中试验了制剂 1 和 2, 5 和 6, 7 和 8。测定每个样品的血浆中非诺贝酸的含量。这些研究的数据概述于下表 25-27 中。

表 25 制剂 1 和 2 的非诺贝酸的药动力学参数

药动力学参数 (单元)		方案 [£]				
		A: 参照物, 低脂餐 (N=48)	B: 制剂 1, 高脂餐 (N=18)	C: 制剂 1, 禁食(N=30)	D: 制剂 2, 高脂餐 (N=18)	E: 制剂 2, 禁食(N=30)
T _{max}	(h)	4.8 ± 2.0	5.9 ± 1.5	4.5 ± 2.9 [†]	9.6 ± 3.9 [†]	6.1 ± 3.8
		2.0	4.0	2.0	5.0	3.0
		12.0	9.0	18.0	18.0	24.0
C _{max}	(µg/mL)	5.89 ± 1.67	7.62 ± 1.32 [§]	3.92 ± 1.55* [†]	5.03 ± 1.74 [†]	2.96 ± 1.59*
		3.23	5.43	1.90	2.51	0.86
		11.26	11.27	8.72	8.72	7.59
AUC _∞ [£]	(µg.h/mL)	112.2 ± 41.3	111.3 ±	99.6 ± 37.4* [†]	97.7 ± 40.3 [†]	71.7 ± 43.3*
		51.3	31.4 [§]	31.2	40.6	23.7
		231.5	60.6	194.0	187.7	204.8
t _{1/2} [£]	(h)	15.9	14.4	14.8*	14.4	15.1
		9.4	8.4	9.5	8.8	8.4
		29.4	22.5	26.3	31.9	26.1

£ 施用方案 B, C, D 和 E 作为 130 mg 的非诺贝酸胶囊。施用方案 A 作为 200 mg 的非诺贝特胶囊。

* 方案 A 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

§ 方案 C 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

† 方案 E 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

£ 调和平均数, 基于 λz 的统计检验计算 $t_{1/2}$ 。

表 26 制剂 5 和 6 的非诺贝酸的药动力学参数

药动力学参数 (单元)		方案 ^f				
		A: 参照物, 低脂餐 (N=41)	B: 制剂 5, 高脂餐 (N=21)	C: 制剂 5, 禁食(N=21)	D: 制剂 6, 高脂餐 (N=21)	E: 制剂 6, 禁食(N=21)
T _{max}	(h)	4.6 ± 1.3	12.8 ± 4.5*§	5.0 ± 2.1	18.5 ± 14.2* [†]	7.9 ± 3.3
		3.0	7.0	3.0	5.0	4.0
		10.0	24.0	10.0	72.0	18.0
C _{max}	(µg/mL)	8.53 ± 2.27	5.51 ± 1.54*§	6.40 ± 0.93*	4.04 ± 2.49*	4.03 ± 1.46*
		3.19	3.12	4.60	0.89	1.96
		12.48	9.78	8.01	10.68	8.43
AUC _t	(µg.h/mL)	154.4 ± 43.2	136.1 ± 34.2*	143.5 ± 41.1	106.9 ± 52.3*	108.4 ± 34.0*
		77.5	70.2	77.9	38.3	64.6
		243.8	205.6	224.7	231.1	170.6
AUC _∞ [§]	(µg.h/mL)	159.6 ± 46.7	140.3 ± 35.6*	148.4 ± 44.5	115.2 ± 56.9*	110.4 ± 34.9*
		79.5	70.8	78.8	51.4	65.4
		257.9	212.0	238.4	239.9	174.2
t _{1/2} ^{§§}	(h)	22.27 ± 6.50	20.47 ± 5.98*	21.34 ± 7.36	19.27 ± 5.27*	18.71 ± 5.14*
		11.79	12.81	11.98	11.60	9.71
		47.07	35.58	34.83	69.46	25.01
CL/F	(L/h)	NA	0.99 ± 0.29	0.95 ± 0.29	1.36 ± 0.54	1.29 ± 0.38
			0.61	0.55	0.54	0.75
			1.84	1.65	2.53	1.99

^f 施用方案 B 和 C 作为包含非诺贝酸胆碱盐小片剂的单胶囊，相当于 130 mg 非诺贝酸。施用方案 D 和 E 作为包含非诺贝酸胆碱盐的单-单元片剂，相当于 130 mg 非诺贝酸。施用方案 A 作为 200 mg 的非诺贝特胶囊。

* 方案 A 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

§ 方案 C 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

[†] 方案 E 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

§§ 调和平均数和拟-标准差。基于 λz 的统计检验计算 $t_{1/2}$ 的调和平均数。

\$ 对于方案 D, AUC_∞和 $t_{1/2}$ 的 N = 20。

表 27 制剂 7 和 8 的非诺贝酸的药动力学参数

药动力学参数(单元)		方案 ^f				
		A: 参照物, 低脂餐 (N=41)	B: 制剂 7, 高脂餐 (N=21)	C: 制剂 7, 禁食(N=21)	D: 制剂 8, 高脂餐(N=21)	E: 制剂 8, 禁食(N=21)
T _{max}	(h)	4.8 ± 0.9	9.9 ± 1.4* [§]	4.7 ± 2.0	9.7 ± 2.6*	9.8 ± 3.6*
		3.0	7.0	3.0	5.0	4.0
		7.0	12.0	10.0	18.0	18.0
C _{max}	(μg/mL)	7.53 ± 2.44	4.16 ± 1.28*	4.89 ± 1.22*	5.77 ± 2.12* [†]	3.68 ± 1.13*
		1.21	2.20	3.10	1.78	1.68
		11.64	7.31	7.70	9.77	6.02
AUC _t	(μg.h/mL)	149.5 ± 47.7	122.3 ± 47.3*	121.2 ± 38.1*	120.3 ± 38.7*	114.4 ± 30.5*
		39.6	52.9	50.8	65.5	69.6
		241.3	244.8	209.1	186.1	179.7
AUC _∞ [§]	(μg.h/mL)	156.3 ± 54.2	131.8 ± 58.6*	128.9 ± 50.8*	123.3 ± 41.7*	117.6 ± 32.6*
		41.6	53.6	51.7	66.4	70.5
		277.5	294.9	272.6	197.4	192.6
t _{1/2} ^{§§}	(h)	20.29 ± 6.50	20.18 ± 8.22	20.18 ± 8.79	18.73 ± 4.27* [†]	19.91 ± 4.33*
		10.70	9.80	9.96	13.33	14.18
		62.47	51.07	64.19	39.11	31.00
CL/F	(L/h)	NA	1.18 ± 0.53	1.15 ± 0.46	1.18 ± 0.40	1.19 ± 0.33
			0.44	0.48	0.66	0.68
			2.43	2.52	1.96	1.84

^f 施用方案 B 和 C 作为 130 mg 非诺贝酸胶囊。施用方案 D 和 E 作为 130 mg 非诺贝酸的小片剂。施用方案 A 作为 200 mg 的非诺贝特胶囊。

* 方案 A 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

§ 方案 C 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

† 方案 E 的统计学显著性差异(ANOVA, $p < 0.05$)。

¶ 调和平均数和拟-标准差。基于 λz 的统计检验计算 $t_{1/2}$ 的调和平均数。

NA = 未应用。

实施例 5-制剂 10 的食物效应

在禁食和高脂进食条件下在健康患者中试验制剂 10。在实施例 3 所述的单剂量、标签开放、随机、交叉研究中使用该制剂。测定每个样品中血浆的非诺贝酸含量。这些研究的数据概述于表 28 中。

表 28 制剂 10 的非诺贝酸的药动力学参数

方案	非诺贝酸的药动力学参数(单元)					
	N	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg.h/mL)	AUC _∞ (μg.h/mL)	t _{1/2} [†]
制剂 10 (进食)	24	10.3 ± 4.8	6.85 ± 1.91	140.4 ± 38.1	143.0 ± 40.1	18.4
		5.0	3.299	86.236	86.909	11.16
		24.0	11.225	261.952	272.830	30.02
制剂 10 (禁食)	24	4.3 ± 1.2	8.01 ± 2.01	137.8 ± 46.1	139.9 ± 47.6	18.0
		3.0	5.207	56.173	56.938	12.22
		8.0	13.268	283.220	291.581	28.84
参照物	24	4.6 ± 0.9	9.81 ± 2.21	159.2 ± 47.5	162.3 ± 49.6	19.0
		3.0	6.439	74.933	76.492	11.98
		7.0	13.511	285.132	296.475	30.58

†调和平均数。

实施例 6 -制剂 9, 10 和 11 的生物等效性

在实施例 3 所述的单剂量、标签开放、随机、交叉研究中，在禁食的健康患者中试验制剂 9, 10 和 11。测定每个样品中血浆的非诺贝酸含量。这些研究的数据概述于表 29 中。

表 29 制剂 9, 10 和 11 的非诺贝酸的药动力学参数

方案	非诺贝酸的药动力学参数(单元)					
	N	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg·h/mL)	AUC _∞ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
参照物	40	4.7 ± 1.2	9.86 ± 2.44	163 ± 49	166 ± 51	19.3
		3.0	3.81	89.9	90.6	12.30
		9.0	15.21	308.3	315.6	35.00
制剂 9	40	4.6 ± 1.5	7.56 ± 1.97	141 ± 44	143 ± 45	17.5
		3.0	4.06	71.5	71.9	12.58
		12.0	12.10	242.8	246.8	34.48
制剂 10	40	4.3 ± 1.2	8.08 ± 2.37	142 ± 45	144 ± 47	17.9
		3.0	2.82	73.5	73.9	11.07
		9.0	14.72	249.7	254.9	35.54
制剂 11	40	4.3 ± 1.3	9.14 ± 2.78	143 ± 45	145 ± 47	17.3
		3.0	3.84	65.6	66.3	12.27
		8.0	15.96	247.0	254.5	34.73

实施例 7 - 制剂 10, 12 和 13 的的生物等效性

在禁食条件下在健康患者中试验制剂 10, 12 和 13。在实施例 3 所述的单剂量、标签开放、随机、交叉研究中使用每种制剂。测定每个样品中血浆的非诺贝酸含量。这些研究的数据概述于表 30 中。注意：表 30 中的“参照物”产品是 135 mg 的 2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸的常规胶囊(本文也称作“纯净药物”)。

表 30 -制剂 10, 12 和 13 的非诺贝酸的药动力学参数

方案	非诺贝酸的药动力学参数(单元)					
	N	T _{max} (h)	C _{max} (μg/mL)	AUC _t (μg·h/mL)	AUC _∞ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
纯净药物	24	2.6 ± 0.9	11.24 ± 2.24	166.0 ± 57.3	168.9 ± 59.7	20.4
		1.5	8.16	95.64	95.98	13.27
		4.0	16.86	326.32	332.59	28.19
制剂 9	24	4.1 ± 1.6	8.70 ± 2.38	156.2 ± 47.6	159.5 ± 50.2	20.5
		2.0	4.29	98.29	98.29	13.67
		10.0	13.59	297.56	297.56	28.46
制剂 10	24	3.9 ± 0.8	8.01 ± 1.59	161.5 ± 50.1	165.6 ± 53.9	20.5
		2.0	4.81	90.19	91.19	13.85
		5.0	11.26	271.94	289.99	31.78
制剂 11	24	6.0 ± 2.5	5.59 ± 1.31	147.9 ± 45.5	152.0 ± 48.2	21.5
		3.0	2.84	78.54	79.14	14.12
		12.0	7.99	238.46	249.80	35.65

实施例 8 - 药动力学参数的简述

下表 31 提供了在实施例 4-7 所述的研究中制剂 1, 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 和 1 的 C_{max} 和 AUC 的简要点估计值。

表 31 制剂 1-2, 5-13 中的非诺贝酸相对于参照物的药物动力学参数的要点

	试验制剂(禁食)相对于参照物的 $C_{\max}$ 的点估计值	试验制剂(进食)相对于参照物的 $C_{\max}$ 的点估计值	试验制剂(禁食)相对于参照物的 AUC_{∞} 的点估计值	试验制剂(禁食)相对于参照物的 AUC_{∞} 的点估计值
制剂 1	0.63	1.40	0.85	1.04
制剂 2	0.44	0.86	0.58	0.91
制剂 5	0.83	0.70	0.95	0.90
制剂 6	0.43	0.44	0.67	0.68
制剂 7	0.66	0.56	0.761	0.761
制剂 8	0.52	0.79	0.868	0.86
制剂 9	0.765		0.859	
制剂 10 (实施例 6)	0.808		0.862	
制剂 10 (实施例 7)	0.814	0.69	0.857	0.89
制剂 11	0.911		0.868	
制剂 12	N/A	N/A	N/A	N/A
制剂 13	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A: 没有相对于 200 mg 非诺贝特胶囊试验

+对数的最小二乘法平均数的差异(试验负参照)的反对数。

* 相当于 200 mg 非诺贝特参照物的 AUC 值。

实施例 9 - 渗透泵制剂

本实施例描述了如何制备包含非诺贝酸胆碱盐的渗透泵制剂。每个片剂的大小是直径约 2 mm。该制剂包含下表 32 所列的成分。

表 32

成分	%W/W(基于芯片剂的重量)
芯	
颗粒内	
2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]-2-甲基 -丙酸胆碱盐	12.0%
无水磷酸二钙	15.0%
Avicel PH101	24.0%
PVP 30	5.0%
乳糖一水合物	43.0%
颗粒外	
硬脂酸镁	1.0%
包衣	
欧巴代 Clear	2.0%
Eudragit® NE 30D 和滑石	~ 26.6%

用推式栓在上述包衣片上产生孔。

上述渗透泵制剂的制备方法如下：

1	将颗粒内成分负载到高剪切力制粒器中并干燥混合至均匀。
2	向上述高剪切力制粒器中加入适当量的水并开始制粒。
3	停止加入水，并在适当的时间里继续制粒。
4	通过网筛排出上述颗粒，并放置于烤箱中干燥。
5	让干燥颗粒通过网筛。将颗粒保持在筛上研磨。
6	通过网筛筛选硬脂酸镁，并负载到上述混合器中。混合适当长的时间。
7	将上述粉末状混合物排出到旋转压片机中。将片剂压制成药片。
8	将水、滑石和 Eudragit® 负载到容器中并混合
9	将上述压制片剂负载到 Wuster 包衣机中，用开始用欧巴代 Clear 包衣至目标重量。继续用 Eudragit® 包衣至目标重量。
10	用推式栓在每个包衣片上钻孔。

如下表 33 所示，以 100 RPM 的搅拌速度，通过在单一 pH 溶出介质中获得的上述渗透泵制剂的溶出值(通过采用两(6)次重复的平均值确定溶出值)。从表 33 中可以看出，期望从原型渗透泵中的溶出速率(%释放)可以实现适合治疗有效的固体剂型的体内性质。虽然如此，本领域技术人员将会认识到，可以使用改变和/或优化来改善该渗透泵的释放速率，包括但不限于，增加孔的面积(即，通过增加孔所包括的直径或孔的数量中的一种或全部方法)或改变肠溶衣和控速剂的一种或全部的厚度。

表 33

时间(hr)	0	1	2	4	6	8	12	16
%释放	0	11.6	6.6	15	26.1	38.6	62.5	80.7

实施例 10 -制剂 3 和 4 的溶出值

如下表 34 所示，以 75 RPM(对于制剂 3)或 100 RPM(对于制剂 4)的搅拌速度，通过采用在单一 pH 溶出介质中六(6)次重复的平均值确定制剂 3 和 4 的溶出值。

表 34

时间(hr)	0	1	2	4	6	8	12	16	20
制剂 3	0	18.4	31.1	52.4	68.8	80.9	97.2	15.3	107.2
制剂 4	0	64.0	79.1	90.6	95.3	98.2	101.8	103.8	105.1

本领域技术人员将会容易理解，本发明可以良好地适应以实现目的并得到上述的结果和优点，以及本文内在的那些结果和优点。本文所述的组合物、制剂、方法、制备、治疗、分子、具体化合物是优选实施方案的代表，是示例性的，而不是意欲限制本发明的范围。本领域技术人员显而易见地，可以做出本文所述的本发明的各种取代和改变，而不脱离本发明的范围和精神。

在本说明书中述及的所有专利和出版物都达到了指示本发明所属领域技术人员的水平。以相同程度通过引用将所有专利和出版物通过参考引入本文，就像每个个体出版物是特别和分别地被指明通过参考引入本文。

在本文中适当地解释性描述的本发明可以在没有任何一个或多个元素，一个或多个限制(在本文中没有特别地描述)存在下实施。因此，例如，在本文的每种情况中，任意的术语“包含”、“基本上由.....组成”和“由.....组成”可以分别与另两个互换。已经使用的术语和表达是用作说明书的术语，而不是限制性的，并不意欲使用这些术语和表达而排除其显示和描述或部分的特征的任意等价形式，但是应当意识到，在本发明要求保护的范围内各种改变都是可能的。因此，应当理解的是，尽管已经通过优选的实施方案和任选的特征特别地描述了本发明，本文所述的改变和各种概念都是本领域技术人员可以实施的，应当认为这些改变和变化在附属的权利要求定义的本发明的范围内。

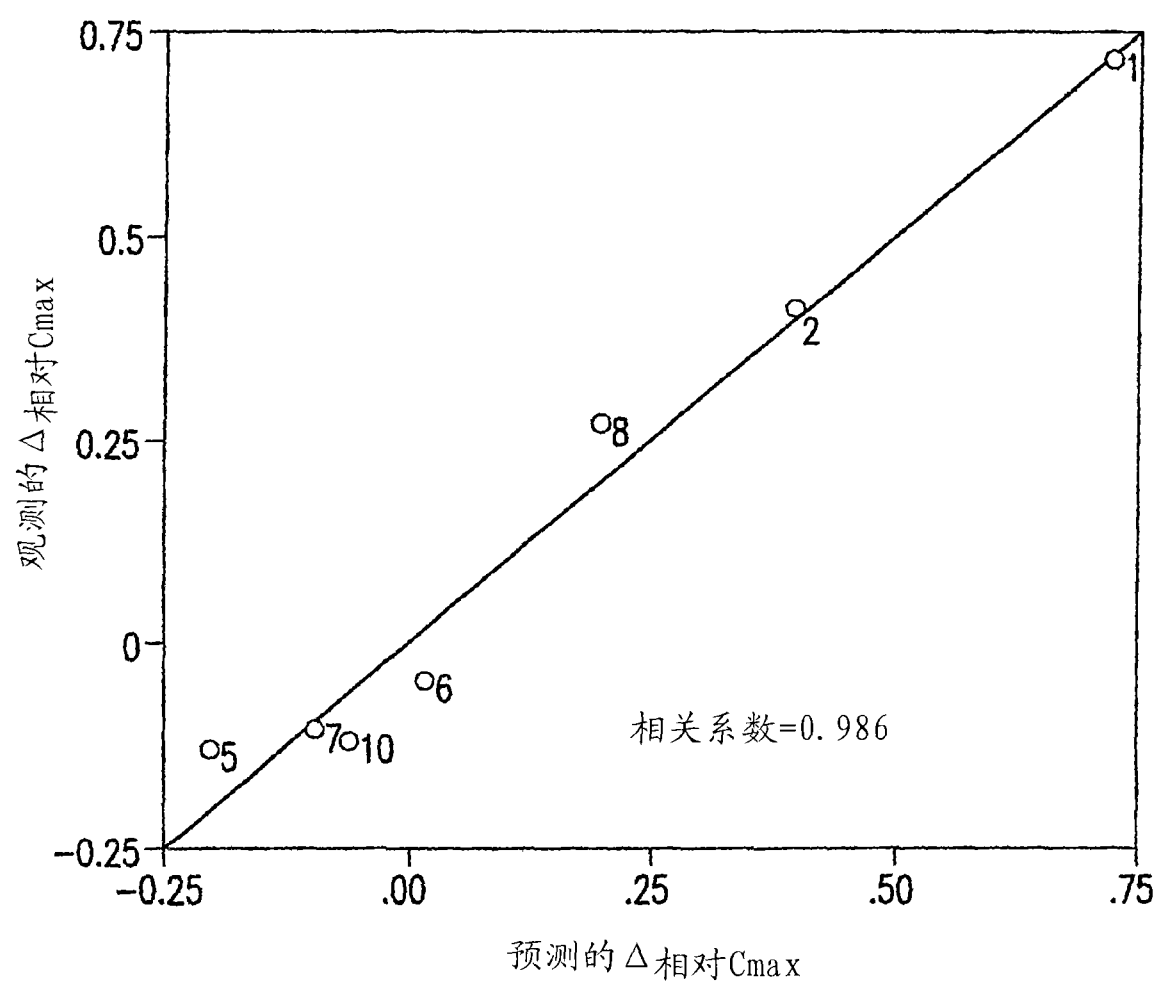


图 1

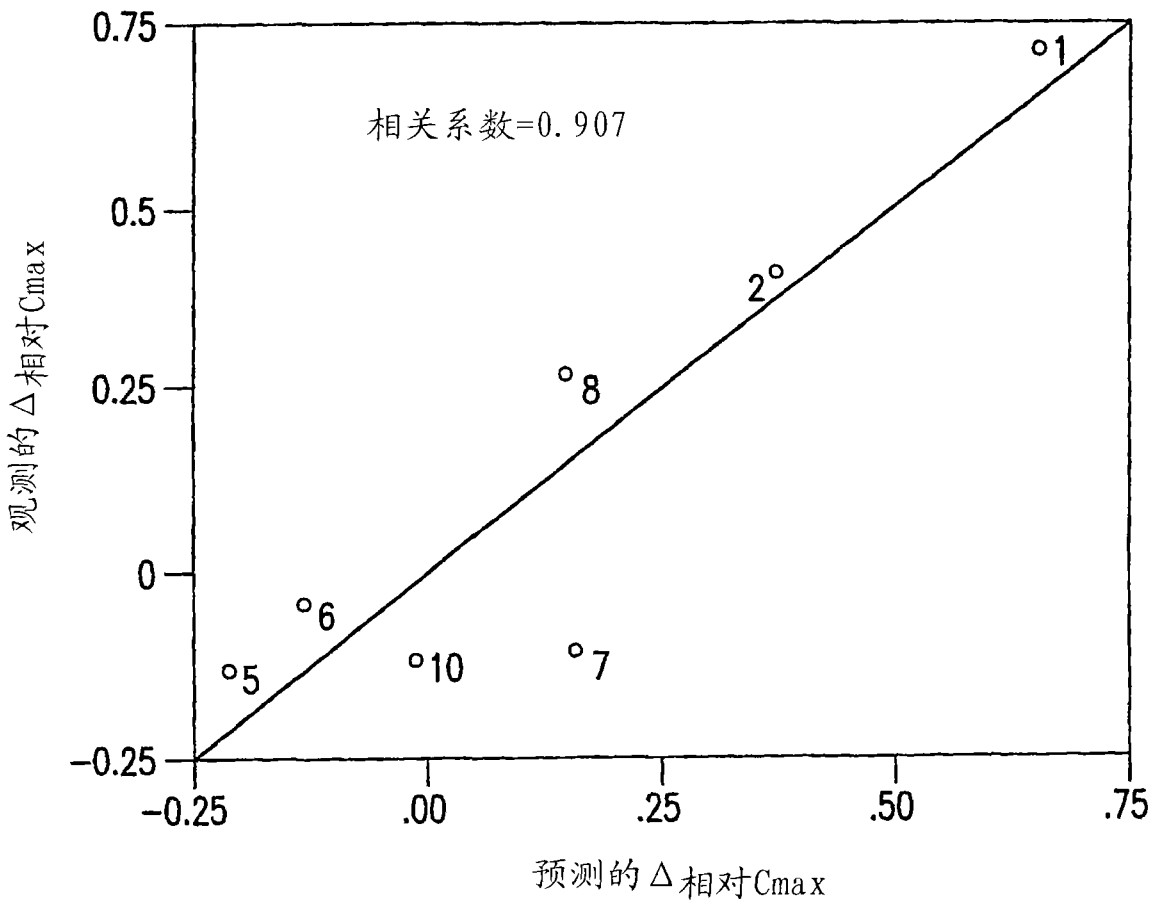


图 2

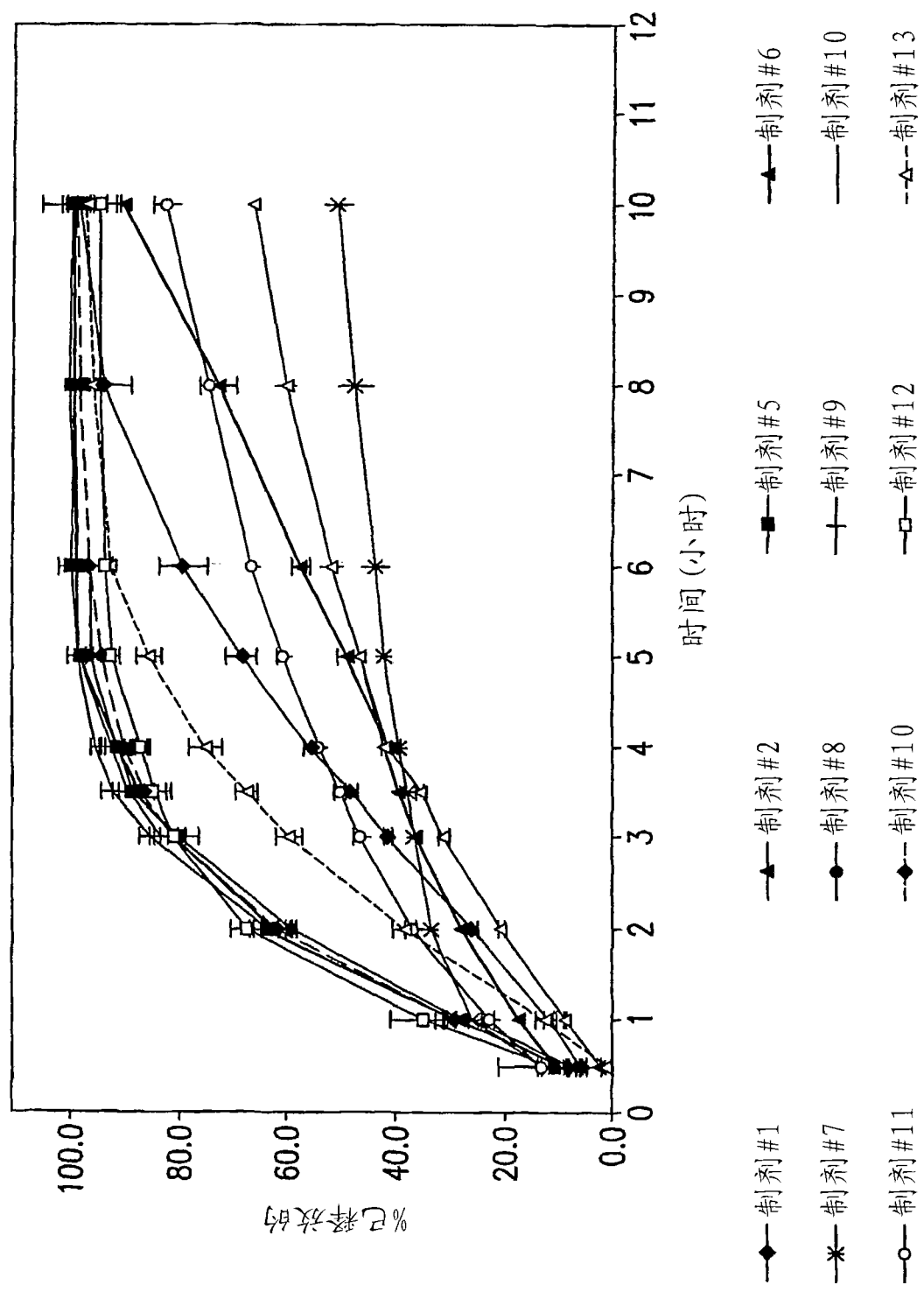


图 3

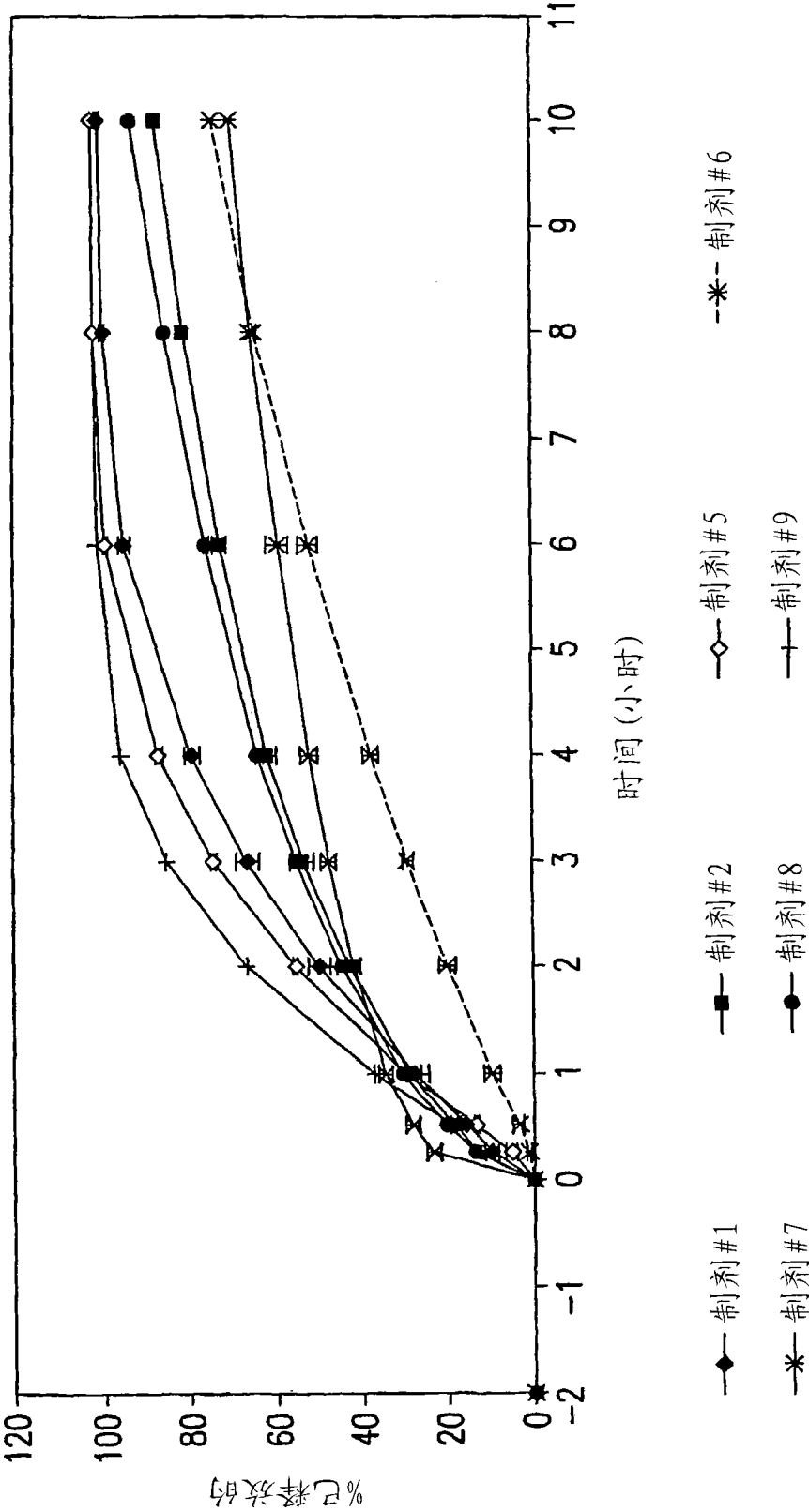


图 4