



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104202977 A

(43) 申请公布日 2014. 12. 10

(21) 申请号 201380015508. 2

代理人 焦丽雅

(22) 申请日 2013. 03. 20

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A01N 25/08 (2006. 01)

61/614, 265 2012. 03. 22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 09. 22

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/033091 2013. 03. 20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/142569 EN 2013. 09. 26

(71) 申请人 转化技术制药有限责任公司

地址 美国北卡罗来纳

(72) 发明人 D·阿尔玛里戈 D·R·珀里斯蒂

E·本杰明 H·艾尔阿博德劳伊

S·P·萨霍

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

权利要求书2页 说明书16页

(54) 发明名称

小分子 GLP1R 激动剂的三(羟甲基)氨基甲烷盐及其药物组合物和用途

(57) 摘要

本发明提供了小分子 GLP1R 激动剂的三(羟甲基)氨基甲烷盐。本发明进一步提供了包含小分子 GLP1R 激动剂的三(羟甲基)氨基甲烷盐的固体组合物。本发明进一步提供了小分子 GLP1R 激动剂的三(羟甲基)氨基甲烷盐的用途,例如,用于治疗 1 型糖尿病、2 型糖尿病或肥胖。还提供了进一步包括蒸发残余物和粘合剂,如醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 的固体制剂。

1. (S)-3-(4'-氰基-联苯-4-基)-2-[[(3R, 7S)-3-[4-(3, 4-二氯-苄氧基)-苯基]-1-甲基-2-氧-6-((S)-1-苯基-丙基)-2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢-1H-4-氧杂-1, 6-二氮杂-蒽-7-羰基]-氨基]-丙酸的三(羟甲基)氨基甲烷盐。

2. 权利要求1的盐, 其中盐中的三(羟甲基)氨基甲烷与(S)-3-(4'-氰基-联苯-4-基)-2-[[(3R, 7S)-3-[4-(3, 4-二氯-苄氧基)-苯基]-1-甲基-2-氧-6-((S)-1-苯基-丙基)-2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢-1H-4-氧杂-1, 6-二氮杂-蒽-7-羰基]-氨基]-丙酸的化学计算比例为1:1。

3. 一种固体组合物, 其包含(S)-3-(4'-氰基-联苯-4-基)-2-[[(3R, 7S)-3-[4-(3, 4-二氯-苄氧基)-苯基]-1-甲基-2-氧-6-((S)-1-苯基-丙基)-2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢-1H-4-氧杂-1, 6-二氮杂-蒽-7-羰基]-氨基]-丙酸的三(羟甲基)氨基甲烷盐。

4. 权利要求3的固体组合物, 其中盐中的三(羟甲基)氨基甲烷与(S)-3-(4'-氰基-联苯-4-基)-2-[[(3R, 7S)-3-[4-(3, 4-二氯-苄氧基)-苯基]-1-甲基-2-氧-6-((S)-1-苯基-丙基)-2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢-1H-4-氧杂-1, 6-二氮杂-蒽-7-羰基]-氨基]-丙酸的化学计算比例为1:1。

5. 权利要求3或4的固体组合物, 其中固体组合物进一步包含蒸发残余物。

6. 权利要求5的固体组合物, 其中蒸发残余物包含至少一部分的(S)-3-(4'-氰基-联苯-4-基)-2-[[(3R, 7S)-3-[4-(3, 4-二氯-苄氧基)-苯基]-1-甲基-2-氧-6-((S)-1-苯基-丙基)-2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢-1H-4-氧杂-1, 6-二氮杂-蒽-7-羰基]-氨基]-丙酸的三(羟甲基)氨基甲烷盐。

7. 权利要求6的固体组合物, 其中蒸发残余物进一步包含粘合剂。

8. 权利要求7的固体组合物, 其中粘合剂选自醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)。

9. 权利要求8的固体组合物, 其中粘合剂是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)。

10. 权利要求7至9任一项的固体组合物, 其中蒸发残余物进一步包含水溶性表面活性剂。

11. 权利要求10的固体组合物, 其中水溶性表面活性剂选自聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠和维生素D d- α 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(维生素D TPGS)。

12. 权利要求11的固体组合物, 其中水溶性表面活性剂是聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯。

13. 权利要求6至12任一项的固体组合物, 其中固体组合物进一步包含药物学上可接受的碱性赋形剂。

14. 权利要求13的固体组合物, 其中药物学上可接受的碱性赋形剂是磷酸三钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾, 或其混合物。

15. 权利要求14的固体组合物, 其中药物学上可接受的碱性赋形剂是碳酸钠和碳酸氢钠的混合物。

16. 一种治疗2型糖尿病的方法, 包括将权利要求1或2的化合物或权利要求3至15任一项的固体组合物给药于患者。

17. 一种治疗 1 型糖尿病的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

18. 一种治疗肥胖的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

19. 一种降低血糖的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

20. 一种减缓胃排空的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

21. 一种降低 HbA1c 水平的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

22. 一种提高葡萄糖依赖性胰岛素分泌的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

23. 一种抑制胰高血糖素分泌的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

24. 一种治疗进食失调的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

25. 一种调节人 GLP1 受体的方法,包括将权利要求 1 或 2 的化合物或权利要求 3 至 15 任一项的固体组合物给药于患者。

小分子 GLP1R 激动剂的三（羟甲基）氨基甲烷盐及其药物组合物和用途

技术领域

[0001] 本发明提供了小分子 GLP1R 激动剂的三（羟甲基）氨基甲烷盐。本发明进一步提供了包含小分子 GLP1R 激动剂的三（羟甲基）氨基甲烷盐的固体组合物。本发明进一步提供了小分子 GLP1R 激动剂的三（羟甲基）氨基甲烷盐的用途，例如，用于治疗 1 型糖尿病、2 型糖尿病或肥胖症。

[0002] 相关领域的描述

[0003] 2 型糖尿病是其中疾病进展的特征在于以下的一个或多个特征的代谢失调：外周组织胰岛素抗性、高血糖、胰岛 b- 细胞代偿、高胰岛素血症、血脂异常、提高的肝糖原增生或最终 b- 细胞物质和功能的丧失。异常的葡萄糖和脂质代谢的病理生理结果对于如肾脏、眼睛、外周神经元、脉管系统和心脏这样的器官是毒性的。因此，需要可以通过提高血糖控制和通过提高 b- 细胞物质和功能来延迟疾病进展的药剂。

[0004] 胰高血糖素 - 样肽 -1 (GLP1) 是应答食物摄入从小肠的 L- 细胞分泌的神经内分泌肽激素的肠降血糖素家族的成员。GLP1 具有多种对于抗糖尿病剂有吸引力的代谢作用。GLP1 的关键功能是激活其在胰腺 b- 细胞上的受体，GLP1R，以增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌。GLP1 的积极代谢益处可以包括，但不限于，抑制过量胰高血糖素产生、降低的食物摄入、延迟的胃排空以及 b- 细胞物质和功能的提高。GLP1 对 b- 细胞物质和功能的积极作用给予了基于 GLP-1 的治疗可以延迟早期疾病进展的前景。此外，GLP1R 激动剂在联合治疗中也是有用的，如在 1 型糖尿病病人中与胰岛素联用。不幸地，GLP1 快速蛋白分解成无活性的代谢物限制了其作为治疗剂的使用。

[0005] 通过 Exendin-4 (BYETTA, Amylin Pharmaceuticals, Inc.) 实现了 GLP1R 激动剂作为治疗形式的证实，Exendin-4 是最近在一些国家中批准用于 2 型糖尿病治疗的肽 GLP1 受体激动剂。通过皮下给药定量的 Exendin-4 降低了血糖并且降低了 HbA1c 水平，其是用于疾病控制的重要生物标志物测量。因此，口服 GLP1 受体激动剂应当提供血糖控制，同时提供口服定量给药的方便性。

[0006] GLP1 受体 (GLP1R) 属于调节重要的生理和病理 - 生理过程的 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 超家族的 B 类受体亚类。除了所有 GPCR 家族成员特征性的七个跨膜结构域以外，B 类 GPCR 含有相对大的 N- 端结构域。认为通过大的天然肽配体结合和激活这些受体需要受体的 N- 端结构域和跨膜结构域两者。已经证明了结合和激活 B 类 GPCR 的低分子量非肽分子的鉴定是困难的。

[0007] 因为肽，如 GLP1，对于作为口服药剂的考虑，可能缺乏足够的口服生物利用率，因此需要具有口服生物利用率的 GLP1R 的小分子调节剂。WO 2009/111700 描述了各种小分子 GLP1R 激动剂，如 (S)-3-(4'-氰基-联苯-4-基)-2-[[(3R, 7S)-3-[4-(3, 4-二氯-苄氧基)-苯基]-1-甲基-2-氧-6-((S)-1-苯基-丙基)-2, 3, 5, 6, 7, 8-六氢-1H-4-氧杂-1, 6-二氮杂-蒎-7-羰基]-氨基]-丙酸，其在下文中称为“氧杂二氮杂蒎衍生物 1”或“ODAAD1”。

[0008] 发明简述

[0009] 在一个方面中,本发明提供了 ODAAD1 的三(羟甲基)氨基甲烷(“三”)盐,称为“三-O DAAD1 盐”。

[0010] 在另一个方面中,本发明提供了包含三-O DAAD1 盐的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物包含药物学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

[0011] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来治疗 2 型糖尿病的方法。

[0012] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来治疗 1 型糖尿病的方法。

[0013] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来降低患者血糖的方法。

[0014] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来治疗患者肥胖症的方法。

[0015] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来减缓胃排空的方法。

[0016] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来降低 HbA1c 水平的方法。

[0017] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来提高葡萄糖依赖性胰岛素分泌的方法。

[0018] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来抑制胰高血糖素分泌的方法。

[0019] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来治疗进食失调的方法。

[0020] 在另一个方面中,本发明提供了通过将三-O DAAD1 盐给药于患者(例如,人)来调节人 GLP1 受体的方法。

[0021] 下文将描述本发明的其他特征和方面。

[0022] 附图简述

[0023] 不适用。

[0024] 详述

[0025] 小分子 GLP1R 激动剂,如 ODAAD1,在治疗糖尿病中是有用的,因为它们可以激活胰腺 b- 细胞上的 GLP1 受体 GLP1R,以增强患者中的葡萄糖依赖性胰岛素分泌。小分子 GLP1R 激动剂具有其他优势,因为它们比基于蛋白质的 GLP1R 激动剂具有更高的口服生物利用率。

[0026] ODAAD1 以及与三(羟甲基)氨基甲烷的盐

[0027] ODAAD1 是小分子 GLP1R 激动剂。该化合物及其合成描述于 WO 2009/111700 中。三(羟甲基)氨基甲烷(“三”),也称为 THAM 或氨丁三醇,是一种有机化合物。

[0028] 在一个方面中,本发明提供了 ODAAD1 的三(羟甲基)氨基甲烷(“三”)盐,称为“三-O DAAD1 盐”。如本文中所用的,术语“盐(盐或盐类)”具有药物领域的标准和习惯含义。药物盐的一般描述可在 Berge 等, J. Pharm. Sci., 66:1-19(1977) 中找到。通常,本发明提

供了固态形式的三 -ODAAD1 盐。盐的固态形式可以是无定形的、晶体或部分晶体。此外,本发明不限于任何含量的固体,并且可以包括少如单对的两个抗衡离子的含量。在三 -ODAAD1 盐中,三(羟甲基)氨基甲烷分子带有至少部分正电荷,而 ODAAD1 分子带有至少部分负电荷。在一些实施方案中,盐中三与 ODAAD1 的比例为 0.80 至 1.20(即,0.80:1 至 1.20:1),或 0.90 至 1.10,或 0.95 至 1.05,或 0.97 至 1.03,或 0.99 至 1.01,基于给定样品中存在的每种抗衡离子的分子的总数。在一些实施方案中,盐中的三与 ODAAD1 的比例为 1:1,基于给定样品中存在的每种抗衡离子的分子的总数。1:1 的三 -ODAAD1 盐可以替换地称为“ODAAD1 的单三盐”。

[0029] 本发明的三 -ODAAD1 盐可以以 ODAAD1 的其他固态形式存在。例如,三 -ODAAD1 盐可以存在于固体组合物中,其中该固体组合物还包含 ODAAD1 的游离酸/碱,或还可以包含 ODAAD1 的其他盐形式(例如,ODAAD1 的盐酸盐)。在一些实施方案中,本发明提供了一种包含三 -ODAAD1 盐的固体组合物,其中固体组合物中的至少 25%,或至少 40%,或至少 50%,或至少 60%,或至少 70%,或至少 80%,或至少 90%,或至少 95%,或至少 97%,或至少 99%的 ODAAD1 分子(游离和盐形式的)是三 -ODAAD1 盐形式的。

[0030] 包含三 -ODAAD1 盐的固体组合物

[0031] 在另一个方面中,本发明提供了包含三 -ODAAD1 盐的固体组合物。如本文中所述的,术语“固体组合物”是指其是固体药物剂型或可以制成固体药物剂型的任何固态组合物。因此,在一些实施方案中,固体组合物是包含三 -ODAAD1 盐的散装粉末。然而,在其他实施方案中,固体组合物是适用于口服给药于患者的剂型,如胶囊、微胶囊、纳米胶囊、片剂、悬浮液、香囊等,其中所述剂型包含三 -ODAAD1 盐。此外,术语“固体”不必定是表示完全不存在液体或气体介质。例如,固体可以具有各种间隙,其可以部分地或完全地填满其他气体和/或液体介质。因此,本发明包括悬浮于(即,如果不是基本上保持不溶,至少部分保持不溶)液体介质中的固体组合物,如糖浆、酏剂等。

[0032] 本发明的固体组合物可以包括任何合适含量的三 -ODAAD1。在一些实施方案中,三 -ODAAD1 盐以治疗有效量存在。如本文中所述的,术语“治疗有效量”是指在研究者、兽医、医生、病人或其他临床医师寻找的组织、系统或患者中引发生物或医学应答的三 -ODAAD1 盐的含量,所述应答包括待治疗疾病症状的减轻或缓解。

[0033] 如本文中使用的,术语“患者”包括,例如,马、牛、绵羊、猪、小鼠、狗、猫和灵长类动物,如黑猩猩、大猩猩、猕猴和人。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,患者呈现出 2 型糖尿病的症状。

[0034] 例如,用于任何特定患者治疗所需的三 -ODAAD1 盐的试剂含量将取决于各种因素,包括以下的:待治疗的疾病;其严重性;所用的特定固体组合物;患者的年龄、体重、整体健康、性别和饮食;给药模式;给药时间;给药途径;治疗剂的排泄速率;治疗的持续时间;与治疗剂联合或同时使用的任何药物;以及本领域技术人员公知的其他的这样的因素。在不同的实施方案中,例如,固体组合物在给定的剂型中可以含有 1mg 或更多,5mg 或更多,10mg 或更多,20mg 或更多,40mg 或更多,50mg 或更多,100mg 或更多,200mg 或更多,300mg 或更多,400mg 或更多,或 500mg 或更多的三 -ODAAD1 盐。在一些实施方案中,例如,固体组合物在给定的剂型中可以含有少于 400mg 的三 -ODAAD1 盐,或少于 800mg 的三 -ODAAD1 盐。在一些进一步的实施方案中,固体组合物在给定的剂型中可以含有约 50mg,

或约 100mg, 或约 150mg, 或约 200mg, 或约 250mg, 或约 300mg, 或约 350mg, 或约 400mg, 或约 450mg, 或约 500mg 的三 -ODAAD1 盐。在一些进一步的实施方案中, 固体组合物在给定的剂型中可以含有 5mg 至 500mg, 或 25mg 至 250mg 的三 -ODAAD1 盐。

[0035] 三 -ODAA1 盐 (根据以上任一个实施方案) 可以用于治疗其中 GLP1R 的激活有益的各种疾病或病症。因此, 本发明的固体组合物, 给药于患者时, 例如, 以治疗有效量给药时, 可用于治疗 1 型糖尿病、2 型糖尿病、代谢综合症、肥胖、葡萄糖不耐受、高血糖症、血脂异常、高甘油三酯血症、X 综合症、胰岛素抗性、受损的葡萄糖耐受 (IGT)、肥胖、糖尿病性血脂异常、高脂血症、动脉硬化、动脉粥样硬化、其他心血管疾病、高血压、其中 GLP1R 的激活有益的代谢失调, 或由糖尿病导致的或与糖尿病相关的并发症, 包括, 但不限于, 神经病、视网膜病、肾病和受损的伤口愈合。

[0036] 在一些实施方案中, 本发明的固体组合物是药物组合物。如本文中所述的, 术语“药物组合物”是指含有药理学活性成分 (例如, ODAAD1 或其盐) 和至少载体、稀释剂或赋形剂的固体组合物, 其中固体组合物中没有一种成分通常在给药的含量在生物学上是不理想的。

[0037] 可以以任何合适的方式, 将三 -ODAAD1 盐在药物制剂中结合药理学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。在一些实施方案中, 三 -ODAAD1 盐在整个药物组合物中均匀分布。例如, 固态干燥的三 -ODAAD1 盐可以与其他固态成分干混, 直至成分在混合物内的分布是均匀的。在其他实施方案中, 三 -ODAAD1 盐在整个药物组合物中没有均匀分布, 例如, 其中药物组合物包括多层颗粒, 这些层具有不同浓度的三 -ODAAD1 盐。

[0038] 可以将包含三 -ODAAD1 盐的药物组合物应用或不应用于载体或粘合剂。在一些实施方案中, 例如, 将三 -ODAAD1 盐引入不含载体的药物组合物中, 例如, 作为三 -ODAAD1 盐的干粉。在其他实施方案中, 将三 -ODAAD1 盐应用于载体或粘合剂。在其中将三 -ODAAD1 盐应用于载体或粘合剂的实施方案中, 可以通过任何合适的方式, 包括, 但不限于, 湿法制粒、喷雾制粒或喷雾干燥, 将三 -ODAAD1 盐应用于载体或粘合剂。

[0039] 水溶性表面活性剂

[0040] 在本发明的一些实施方案中, 固体组合物包含三 -ODAAD1 盐 (根据以上任一个实施方案), 并且进一步包含水溶性表面活性剂。表面活性剂通常是本领域已知的。水溶性表面活性剂是在所需浓度下使用时溶解于水中的表面活性剂。水溶性表面活性剂作为一类是本领域熟知的。水溶性表面活性剂可以选自任何的表面活性剂, 包括, 但不限于, 硫酸烷基酯盐, 如十二烷基硫酸钠; 胆酸盐, 如牛磺胆酸钠和甘胆酸钠; 丙二醇脂肪酸单酯或二酯, 如依据商品名 **MIGLYOL®** 840 (Sasol Olefins and Surfactants, Houston, Texas, USA) 销售的那些; 聚乙二醇脂肪酸酯, 如聚乙二醇单油酯酸酯和聚乙二醇单硬脂酸酯; 聚山梨酸酯, 如依据商品名 TWEEN 20、TWEEN 40 和 TWEEN80 (Spectrum Chemicals, Gardena, California, USA) 销售的聚氧乙烯山梨糖脂肪酸酯; 聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物和嵌段共聚物表面活性剂, 如泊洛沙姆 188、泊洛沙姆 235、泊洛沙姆 404 和泊洛沙姆 407 以及依据商品名 PLURONIC F87、PLURONIC F127、PLURONIC F68、PLURONIC L44、PLURONIC P123 和 PLURONIC P85 (BASF, Mt. Olive, New Jersey, USA) 销售的那些; 天然油和蜡的聚氧乙烯衍生物, 如聚氧乙烯蓖麻油和聚氧乙烯氢化蓖麻油, 例如, 依据商品名 CREMOPHOR RH40 和 CREMOPHOR EL (BASF, Mt. Olive, New Jersey, USA) 销售的那些; 生育酚或生育三烯酚的聚氧

乙烯衍生物,如维生素 E d- α 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(维生素 E TPGS);和山梨聚糖脂肪酸酯,如山梨聚糖单油酸酯、山梨聚糖单硬脂酸酯、山梨聚糖单棕榈酸酯、山梨聚糖单月桂酸酯和山梨聚糖辛酸酯,分别依据商品名 SPAN 80、SPAN 60、SPAN 40、SPAN 20 和 SEFSOL 418(Croda International PLC,Goole,UK) 销售。水溶性表面活性剂的选择和含量可以部分基于其与固体组合物中的其他成分的相容性、三-ODAAD1 盐的含量、三-ODAAD1 盐的形式(例如,晶体等)以及以典型给药量给药含有表面活性剂的固体组合物时水溶性表面活性剂通常对人患者是无害的考虑。在一些实施方案中,水溶性表面活性剂是聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯,例如,聚山梨酸酯 80。在一些实施方案中,水溶性表面活性剂是十二烷基硫酸钠。在一些实施方案中,水溶性表面活性剂是维生素 E d- α 生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(维生素 E TPGS)。在一些实施方案中,水溶性表面活性剂是一种或多种聚氧乙烯山梨聚糖脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠或维生素 E TPGS 的混合物。

[0041] 如本文中所述的,术语“的混合物”或“其混合物”分别是指将要包括在短语之后或之前的列表内的两种或多种材料和/或组合物的任意混合物。该短语不是指任何特定类型的混合物。因此,“混合物”不必是紧密混合物、均匀混合物等。此外,“混合物”不需要含有列表中每一种代表性的元素。例如,如果组合物包含“A、B、C 或其混合物”,则术语涉及 A 和 B 的混合物(不存在 C)、B 和 C 的混合物(不存在 A)、A 和 C 的混合物(不存在 B),以及 A、B 和 C 的混合物。作为进一步的说明,假定 A、B 或 C 限定了一般类别(例如,聚山梨酸酯),其中,例如,A¹ 和 A² 由种类 A 包括的物质或亚类。在这种情况下,如果组合物包含“A、B、C 或其混合物”,则术语还涉及 A¹ 和 A² 的混合物(其中在混合物中不存在 B 和 C)。

[0042] 固体组合物可以包含任何合适量的水溶性表面活性剂。水溶性表面活性剂的含量可以取决于各种因素,包括,但不限于,水溶性表面活性剂的性质、固体组合物中的其他成分的性质和浓度等。在一些实施方案中,固体组合物包含 0.1%至 10%重量,或 0.1%至 7%重量,或 0.3%至 5%重量,或 0.5%至 3.5%重量,或 1.0%至 3.0%重量,或 1.5%至 2.5%重量的水溶性表面活性剂,基于固体组合物的总重。在一些实施方案中,固体组合物包含约 0.5%重量,或约 1%重量,或约 1.5%重量,或约 2%重量,或约 2.5%重量,或约 3%重量,或约 3.5%重量,或约 4%重量,或约 5%重量的水溶性表面活性剂,基于固体组合物的总重。在一些进一步的实施方案中,在固体组合物中的三-ODAAD1 盐与表面活性剂的重量/重量比为 10:1 至 1:1,或 8:1 至 2:1,或 6:1 至 3:1,或约 5:1。在一些进一步的实施方案中,在固体组合物的蒸发残余物中的三-ODAAD1 盐与表面活性剂的重量/重量比为 10:1 至 1:1,或 8:1 至 2:1,或 6:1 至 4:1,或约 5:1。

[0043] 如下所述,在一些实施方案中,固体组合物包含蒸发残余物。在一些这样的实施方案中,蒸发残余物包含水溶性表面活性剂(根据以上任一个实施方案)。

[0044] 药理学上可接受的碱性赋形剂

[0045] 在本发明的一些实施方案中,固体组合物包含三-ODAAD1 盐,以及任选地,水溶性表面活性剂(根据以上任一个实施方案),并且进一步包含药理学上可接受的碱性赋形剂。如本文中所述的,术语“药理学上可接受的碱性赋形剂”是指其证明了碱性特性的酸的任何金属盐,不管是 Bronsted 或 Lewis 含义的,其包括其中所有质子已经被单价或多价金属离子替代的那些盐,并且延伸至含有质子但以合适的量溶解于水中时形成具有高于 7 的 pH 的水溶液的酸的那些金属盐。许多这样的盐,特别是无机酸和许多有机酸的那些盐,可以是水

溶性的。但水溶性不是选择碱性赋形剂的限制因素。表面活性剂的金属盐,不管是水溶性的或是水可分散的,也在本文中限定的碱性赋形剂的范围内。本发明的药物学上可接受的碱性赋形剂通常认为是安全的,至少在所用的剂量下。

[0046] 药物学上可接受的碱性赋形剂包括,但不限于,无机酸,短链单羧酸,二羧酸或三羧酸的任一种盐,或各种长链脂肪酸或磺化脂肪酸以及醇和相关表面活性剂的盐。选定的盐应当是惰性的,其含义是预期或打算它们自身不会证明对给药剂型的患者产生任何有害或不利的药理学作用。

[0047] 药物学上可接受的无机酸的碱性赋形剂包括,例如:磷酸的碱性碱金属盐,如磷酸二钠、磷酸二钾和磷酸钙;正磷酸盐、连二磷酸盐和焦磷酸盐的碱性碱金属盐,如正磷酸盐的二-和三-钠形式,正磷酸盐的二-和三-钾形式,正磷酸镁和焦磷酸镁,连二磷酸钠或连二磷酸钾,焦磷酸钠或焦磷酸钾,连二磷酸钙和正磷酸钙,包括单、二-和三-钙形式,焦磷酸钙,以及这些不同的磷酸盐的混合碱金属盐;硝酸的碱金属盐,如,硝酸钠、硝酸钾、硝酸钙和硝酸镁;硫酸的碱金属盐,如硫酸钠、硫酸钾、硫酸镁和硫酸钙,以及硼酸的碱金属盐,如硼酸钠或硼酸钾。

[0048] 药物学上可接受的碱性赋形剂进一步包括各种单-、二-或三-羧酸的碱性碱金属盐,例如,本文中可以使用碳酸的碱金属盐,如碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钾、碳酸钠钾、碳酸镁或碳酸钙。

[0049] 药物学上可接受的碱性赋形剂进一步包括有机酸的碱金属盐和碱土金属盐,所述有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、苯甲酸、肉桂酸和扁桃酸。

[0050] 如上所述,在本发明的一些实施方案中,固体组合物包含三-ODAAD1 盐,和任选地,水溶性表面活性剂(根据以上所述的任一个实施方案)和至少一种药物学上可接受的碱性赋形剂。在一些这样的实施方案中,药物学上可接受的碱性赋形剂选自磷酸三钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾,或其混合物。在其他这样的实施方案中,药物学上可接受的碱性赋形剂是碳酸钠和碳酸氢钠的混合物。在一些其他的这样的实施方案中,药物学上可接受的碱性赋形剂是碳酸氢钠。

[0051] 在各种实施方案中,药物学上可接受的碱性赋形剂以使得药物学上可接受的碱性赋形剂与三-ODAAD1 盐的相对含量适于允许三-ODAAD1 盐在胃和/或小肠上部有效溶解的含量存在于固体组合物中。三-ODAAD1 盐与药物学上可接受的碱性赋形剂的合适比例可以取决于各种因素,包括但不限于:在固体组合物中存在或不存在其他赋形剂(及其相对含量);其中包装固体组合物的剂型;药物学上可接受的碱性赋形剂的化学性质(包括 pKb 值);用于制备固体组合物的方法;和剂型中存在的三-ODAAD1 的总量。在一些实施方案中,固体组合物中的三-ODAAD1 盐与药物学上可接受的碱性赋形剂的重量/重量比范围为 5:1 至 1:10,或 2:1 至 1:7,或 1:1 至 1:5,或 1:2 至 1:4;或 1:3 至 1:10,或 1:4 至 1:8。药物学上可接受的碱性赋形剂的含量还可以部分地取决于选定的特定碱性赋形剂。

[0052] 粘合剂

[0053] 在本发明的一些实施方案中,固体组合物包含三-ODAAD1 盐,和任选地,水溶性表面活性剂(根据以上的任一个实施方案),并且进一步包含粘合剂。合适的粘合剂包括,但不限于,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、羟丙基甲基纤维

素酞酸酯 (HPMCP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、泊洛沙姆、羟丙基甲基纤维素醋酸酯、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素醋酸酯、聚丙烯酸酯、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素酞酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟乙基纤维素 (HEC)、聚环氧乙烷 (polyox)、聚乙二醇、乙基纤维素, 及其混合物。

[0054] 在一些实施方案中, 粘合剂是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。在一些实施方案中, 粘合剂是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)。在一些实施方案中, 粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)。在一些实施方案中, 粘合剂是羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。

[0055] 在本发明的一些实施方案中, 固体组合物中存在的粘合剂含量是使得三 -ODAAD1 盐与粘合剂的重量 / 重量比范围为 3:1 至 1:3, 或 2:1 至 1:2, 或 3:2 至 2:3 的含量。在一些实施方案中, 固体组合物中的三 -ODAAD1 盐与粘合剂的重量 / 重量比为约 1.2:1, 或约 1.1:1, 或约 1:1, 或约 1:1.1, 或约 1:1.2。本发明的固体组合物中的粘合剂的含量可以部分地取决于固体组合物的特定特征, 包括三 -ODAAD1 盐的含量。

[0056] 在本发明的其他实施方案中, 固体组合物的蒸发残余物中存在的粘合剂含量为使得三 -ODAAD1 盐与粘合剂的重量 / 重量比范围为 3:1 至 1:3, 或 2:1 至 1:2, 或 3:2 至 2:3 的含量。在一些实施方案中, 固体组合物的蒸发残余物中的三 -ODAAD1 盐与粘合剂的重量 / 重量比为约 1.2:1, 或约 1.1:1, 或约 1:1, 或约 1:1.1, 或约 1:1.2。

[0057] 蒸发残余物

[0058] 在本发明的一些实施方案中, 固体组合物包含蒸发残余物, 其包含三 -ODAAD1 盐 (根据以上所述的任一个实施方案)。在一些这样的实施方案中, 蒸发残余物进一步包含其它赋形剂。在一些这样的实施方案中, 蒸发残余物包含三 -ODAAD1 盐和水溶性表面活性剂 (根据以上所述的任一个实施方案)。在一些进一步的这样的实施方案中, 蒸发残余物包含三 -ODAAD1 盐、水溶性表面活性剂和药物学上可接受的碱性赋形剂和 / 或粘合剂中的一种或两种 (各自根据以上所述的任一个实施方案)。在其他实施方案中, 蒸发残余物包含三 -ODAAD1 盐, 但不含任何实质性含量的药物学上可接受的碱性赋形剂 (例如, 低于 5% 重量, 或低于 3% 重量, 或低于 1% 重量, 或低于 0.5% 重量的蒸发残余物总重)。

[0059] 如本文中所述的, 术语“蒸发残余物”是指从包含单独的或结合其他成分的二 -ODAAD1 盐的溶液和 / 或悬浮液实质性地除去溶剂后剩余的固体。例如, 蒸发残余物含有低于 1% 重量, 或低于 0.5% 重量, 或低于 0.2% 重量的溶剂, 基于蒸发残余物的总重。在一些实施方案中, 从溶液或悬浮液除去溶剂包括将溶液或悬浮液喷雾干燥, 以形成粉末。在其他实施方案中, 通过蒸发除去溶液, 例如, 通过使用 rotovap 或平层干燥器, 以形成蒸发残余物。

[0060] 其他成分

[0061] 在本发明的一些实施方案中, 固体组合物进一步包含至少一种其他的药物成分。如本文中所述的, 术语“其他药物成分”是指粉末状药物学上可接受的载体以外的组分或赋形剂, 只要定量给药固体组合物时, 所述材料一般对人患者是无害的。其他成分的非限制性实例包括:

[0062] a) 助流剂和润滑剂, 如胶体硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、固体聚乙二醇、油酸钠、硬脂酸钠、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠、硬脂酰糠酸钠和十二烷基硫酸钠;

[0063] b) 崩解剂和增溶剂,如琼脂、碳酸钙、碳酸钠、交联羧甲基纤维素钠、淀粉、预糊化淀粉、乙醇酸淀粉钠、交聚维酮、甲基纤维素、琼脂、斑脱土、黄原胶、褐藻酸和特定的硅酸盐;

[0064] c) 溶液阻滞剂,如聚合物,例如,生物可降解的聚合物,如聚乳酸、聚 ϵ 己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶石蜡的交联或两性嵌段共聚物,以及蜡,例如,石蜡;

[0065] d) 再吸收促进剂,如季铵化合物;

[0066] e) 吸收剂,如季铵化合物、膨润土、高岭土或磷酸二钙;

[0067] f) 填充剂,如无水乳糖、微晶纤维素、甘露糖醇、磷酸钙、预糊化淀粉和蔗糖。

[0068] 选择至少一种其他药物学成分和其他成分的含量在本领域技术人员的能力范围之内。至少一种其他药物学成分的选择和含量部分基于其与制剂中的其他成分的相容性、固体组合物中的三-ODAAD1 盐的含量以及定量给药固体组合物时通常对人患者无害的考虑。

[0069] 制备固体组合物的方法

[0070] 可以通过药物制剂领域中已知的各种方法来制得本发明的药物组合物。合适的方法包括,但不限于以下的:湿法制粒方法,包括标准湿法制粒技术和专门化的湿法制粒技术,如高剪切混合制粒、流体床制粒、挤出和滚圆法、喷雾制粒(例如,喷雾干燥制粒)等;干法制粒技术,包括标准干法制粒和专门化的干法制粒技术,如预压片(slugging)、辊压等;蒸汽制粒技术;熔融制粒技术,如热塑熔融制粒;水分激活的干法制粒技术(MADG);潮湿制粒技术(MGT);热粘合制粒方法(TAGP);泡沫制粒技术;等。在本发明的一些实施方案中,将湿法制粒技术用于制备包含三-ODAAD1 盐的药物组合物(根据以上所述的任一个实施方案)。在一些实施方案中,将流化床湿法制粒技术用于制备包含三-ODAAD1 盐的药物组合物(根据以上所述的任一个实施方案)。在一些实施方案中,将喷雾制粒技术用于制备包含三-ODAAD1 盐的药物组合物(根据以上所述的任一个实施方案)。在一些实施方案中,将喷雾干燥技术用于制备包含三-ODAAD1 盐的药物组合物(根据以上所述的任一个实施方案)。

[0071] 上述技术可以产生包含颗粒的固体组合物,所述颗粒含有三-ODAAD1 盐(根据以上所述的任一个实施方案)。颗粒大小以及颗粒的颗粒大小分布可以根据已知技术来调整,以实现释放谱、溶解等。在一些这样的实施方案中,至少 80%,或至少 85%,或至少 90%,或至少 95%,或至少 98%(重量)的所述颗粒具有 1 μ m 至 1mm 的颗粒大小。此外,在一些实施方案中,至少 80%,或至少 85%,或至少 90%,或至少 95%,或至少 98%(重量)的所述颗粒具有 1 μ m 至 500 μ m 的颗粒大小。

[0072] 喷雾制粒

[0073] 在一些实施方案中,通过喷雾制粒技术,将三-ODAAD1 应用于载体。这样的喷雾制粒技术是药物领域内公知的。通常,喷雾制粒涉及将液体溶液喷雾到固体粉末上,其通常导致粉末颗粒轻微聚集。在大部分情况中,在聚集过程中进行干燥,尽管在一些情况中,可能希望干燥所得到的颗粒,以排出残余水分(例如,在流化床中)。在颗粒形成后,可以将颗粒筛分(例如,使用筛网)。在一些情况中,将颗粒研磨,使得获得所需的大小。

[0074] 喷雾制粒技术可以使用粘合剂溶液或悬浮液,将其喷雾到固体颗粒上。粘合剂溶液或悬浮液含有粘合剂材料和溶解或悬浮于溶剂中的其他材料。一旦溶剂蒸发,粘合剂溶

液或悬浮液中的剩余组分形成蒸发残余物,如上所述。可接受的溶剂包括,但不限于,水或其他极性溶剂,如醇类,如乙醇和异丙醇,酮类,例如丙酮,及其混合物。在不同实施方案中,溶剂选自水、乙醇、丙酮或其混合物。在一些实施方案中,溶剂是水。在其他实施方案中,溶剂是低极性溶剂,如 THF。

[0075] 粘合剂溶液或悬浮液可以包含粘合剂。在一些实施方案中,粘合剂溶液或悬浮液还包含三-ODAAD1 盐。在一些这样的实施方案中,粘合剂溶液或悬浮液进一步包含其他赋形剂。在一些进一步的实施方案中,上述任一个实施方案的蒸发残余物可以进一步包含或不包含粘合剂。

[0076] 合适的粘合剂包括,但不限于,聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、醋酸羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HPMCP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、泊洛沙姆、羟丙基甲基纤维素醋酸酯、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素醋酸酯、聚丙烯酸酯、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素酞酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟乙基纤维素 (HEC)、聚环氧乙烷 (polyox)、聚乙二醇、乙基纤维素,及其混合物。

[0077] 在一些实施方案中,粘合剂是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。在一些实施方案中,粘合剂是 HPMCAS。在其它实施方案中,粘合剂是 PVP。在其它实施方案中,粘合剂是 HPMC。

[0078] 在一些实施方案中,喷雾制粒过程包括将溶液或悬浮液喷至固体药物学上可接受的载体上。如本文中所述的和本领域已知的,术语“药物学上可接受的载体”是指药物学上可接受的碱性赋形剂,如本文中所述的,药物学上可接受的惰性载体和/或其混合物。如本文中所述的和本领域已知的,术语“药物学上可接受的惰性载体”是指生理学上无害且不是碱性赋形剂的那些无机和有机载体。除了以上所列的药物学上可接受的碱性赋形剂,固体药物学上可接受的载体包括,但不限于,可食碳水化合物,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖和甘露糖醇、硅酸、碳酸钙、磷酸钙、磷酸钠、交聚维酮和高岭土。

[0079] 喷雾干燥

[0080] 在一些实施方案中,通过喷雾干燥技术将三-ODAAD1 应用于载体(例如,粘合剂)。这样的喷雾干燥技术是药物领域内公知的。通常,喷雾干燥涉及将液体溶液或悬浮液喷入室内。通常,设定液滴大小和室条件,使得在溶液喷入室中后,促使溶剂蒸发。随着溶剂蒸发,剩下蒸发残余物。在许多情况中,在喷雾的溶液到达室底部之前,进行干燥,尽管在一些情况中,希望干燥所得到的蒸发残余物,以排出残余水分(例如,在流化床中)。然后,如果需要,可以将蒸发残余物颗粒筛分(例如,使用筛网)。在一些情况中,将蒸发残余物颗粒研磨,使得获得所需的大小。

[0081] 喷雾制粒技术通常使用粘合剂溶液或悬浮液,将其喷入室中。粘合剂溶液或悬浮液含有粘合剂材料和溶解或悬浮于溶剂中的其他材料。一旦溶剂蒸发,粘合剂溶液或悬浮液中的剩余组分形成蒸发残余物。可接受的溶剂包括,但不限于,水或其他极性溶剂,如醇类,如乙醇和异丙醇,酮类,例如丙酮,及其混合物。在不同实施方案中,溶剂选自水、乙醇、丙酮或其混合物。在一些实施方案中,溶剂是水。在其他实施方案中,溶剂是低极性溶剂,如 THF。

[0082] 在一些实施方案中,粘合剂溶液或悬浮液还包含三-ODAAD1 盐。在一些这样的实

实施方案中,粘合剂溶液或悬浮液进一步包含表面活性剂。在一些进一步的实施方案中,上述任一个实施方案的蒸发残余物可以进一步包含或不包含粘合剂。

[0083] 合适的粘合剂包括,但不限于,聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS)、羟丙基甲基纤维素酞酸酯 (HPMCP)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、泊洛沙姆、羟丙基甲基纤维素醋酸酯、羟丙基纤维素和羟乙基纤维素醋酸酯、聚丙烯酸酯、丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸共聚物、丙烯酸乙酯甲基丙烯酸共聚物、醋酸纤维素酞酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟乙基纤维素 (HEC)、聚环氧乙烷 (polyox)、聚乙二醇、乙基纤维素,及其混合物。

[0084] 在一些实施方案中,粘合剂是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 或聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 或羟丙基甲基纤维素 (HPMC)。在一些实施方案中,粘合剂是 HPMCAS。在一些实施方案中,粘合剂是 PVP。在一些实施方案中,粘合剂是 HPMC。

[0085] 剂型

[0086] 本发明进一步提供了用于口服给药形式的固体组合物,例如,作为离散单元,如胶囊或片剂。打算用于口服给药形式的固体组合物的制备在本领域技术人员的能力内,包括从以上所列组中选择药物学上可接受的其他成分,以提供药物学上一流且适口的制备物。例如,可以通过药物制剂领域已知的方法来制备本发明的固体组合物,例如,参见,Remington's Pharmaceutical Sciences,第 18 版,(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。

[0087] 在不同的实施方案中,例如,可以通过制备包含三 -ODAADA1 盐的粉末混合物,并且用明胶或一些其他合适的外壳材料包裹粉末,来制备胶囊。其他成分,如以上所列的那些并包括助流剂和润滑剂以及崩解剂和增溶剂,可以在包胶之前加入粉末中。

[0088] 在各种其他实施方案中,例如,可以通过制备粉末混合物,如以上在不同实施方案中所述的,并且将粉末压制成片,来制备片剂。其他成分,如以上所列的那些并包括助流剂和润滑剂以及崩解剂和增溶剂、粘合剂、溶液阻滞剂和吸收剂,可以在压片之前,加入粉末中。可以使用粘合剂,如糖浆、淀粉糊状物、阿拉伯胶浆 (acacia mucilage) 或纤维素或聚合材料的溶液,将粉末混合物湿法制粒,并且压制通过筛网。或者,在其他实施方案中,可以将粉末混合物通过压片机运行,产生小块,将其破碎成颗粒。然后,可以将颗粒润滑,并压制成片。在进一步的实施方案中,粉末混合物可以直接压制成片,不需要制粒或预压片。

[0089] 在本发明的一些实施方案中,片剂是多部分或多层片剂。例如,将三 -ODAAD1 和至少一种其他成分压制形成多部分或多层片剂的一个部分或一层。将至少一种药物学上可接受的碱性赋形剂压制形成多部分或多层片剂的另一个部分或另一层。在至少一个实施方案中,将三 -ODAAD1 盐部分或层和碱性赋形剂部分或层组合形成多部分或多层片剂。在进一步的实施方案中,三 -ODAAD1 盐部分或层和碱性赋形剂部分或层被包含其他成分的其他部分或层隔开,所述其他成分例如为可以与三 -ODAAD1 盐反应的或可能降低三 -ODAAD1 盐稳定性的成分。

[0090] 本发明的片剂可以是未包衣的或包衣的。在不同的实施方案中,用透明或不透明的保护性包衣将片剂包衣,所述包衣例如可以包含虫胶的密封包衣、糖或聚合材料的包衣和 / 或蜡的抛光包衣。在不同的实施方案中,将片剂包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并且在延长的时间段中提供持续的作用。这样的包衣可以包含硬脂酸单甘油酯或甘油

二硬脂酸酯。此外,可以将染料加入这些包衣中,以区分不同的单位剂量。

[0091] 在其中三-ODAAD1 盐包括在药物组合物中的任一个实施方案中,这样的药物组合物可以是适用于口服使用的形式,例如,片剂、糖锭、锭剂,或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬胶囊或软胶囊,或糖浆或酞剂。可以根据任何已知方法制备打算用于口服使用的组合物,并且这样的组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂的试剂,以提供药理学上一流且适口的制备物。片剂可以在与无毒的适用于片剂制造的药理学上可接受的赋形剂的混合物中含有活性成分。这些赋形剂例如是惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒和崩解剂,例如,玉米淀粉或褐藻酸;粘合剂,例如,淀粉、明胶或阿拉伯树胶;和润滑剂,例如,硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或可以通过已知技术包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并且因此在较长的时间段中提供持续作用。例如,可以使用延时材料,如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。可以通过美国专利 No. 4, 356, 108 ;4, 166, 452 ;和 4, 265, 874 中所述的技术来包衣,以形成用于控制释放的渗透治疗片剂。

[0092] 相对于不含三盐形式的 ODAAD1 的固体组合物,或相对于不含三盐形式的 ODAAD1 并且还不含粘合剂的固体组合物,本发明的固体组合物可以呈现出提高的生物利用率或提高的稳定性。

[0093] 剂量

[0094] 在本发明的实施方案中,将一定量的 ODAAD1 (或其盐) 给药于患者 (例如,人)。给药的 ODAAD1 (或其盐) 的含量可以根据各种因素而改变,所述因素包括但不限于,患者的重量、患者疾病的性质和 / 或程度等。在一些实施方案中,将含量范围为 10mg/ 天至 1000mg/ 天, 25mg/ 天至 800mg/ 天, 或 37mg/ 天之 750mg/ 天, 75mg/ 天至 700mg/ 天, 100mg/ 天至 600mg/ 天, 150mg/ 天至 500mg/ 天, 200mg/ 天至 400mg/ 天的 ODAAD1 (或其盐) 给药于患者 (例如,人)。

[0095] 治疗方法

[0096] 三-ODAAD1 盐可以用于治疗各种其中 GLP1R 的激活是有益的疾病或病症。因此,本发明的固体组合物,给药于患者时,例如,以治疗有效量给药时,可用于治疗 1 型糖尿病、2 型糖尿病、代谢综合症、肥胖、葡萄糖不耐受、高血糖症、血脂异常、高甘油三酯血症、X 综合症、胰岛素抗性、受损的葡萄糖耐受 (IGT)、肥胖、糖尿病性血脂异常、高脂血症、动脉硬化、动脉粥样硬化、其他心血管疾病、高血压、其中 GLP1R 的激活有益的代谢失调,或由糖尿病导致的或与糖尿病相关的并发症,包括,但不限于,神经病、视网膜病、肾病和受损的伤口愈合。

[0097] 在一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者 (例如,人) 来治疗 2 型糖尿病的方法。

[0098] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者 (例如,人) 来治疗 1 型糖尿病的方法。

[0099] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者 (例如,人) 来降低血糖水平的方法。

[0100] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者 (例如,人) 来治疗肥胖的方法。

[0101] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者(例如,人)来减缓胃排空的方法。

[0102] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者(例如,人)来降低 HbA1c 的方法。

[0103] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者(例如,人)来提高葡萄糖依赖性胰岛素分泌的方法。

[0104] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者(例如,人)来抑制胰高血糖素分泌的方法。

[0105] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者(例如,人)来治疗进食失调的方法。

[0106] 在另一个方面中,本发明提供了通过将根据以上部分中所述的任一个实施方案的三-ODAA1 盐给药于患者(例如,人)来调节人 GLP1 受体的方法。

实施例

[0107] 在以下实施例中,叙述了以下化合物或组合物。它们的定义如下。

[0108] ODAA1 是 (S)-3-(4'-氰基-联苯-4-基)-2-[(3R,7S)-3-[4-(3,4-二氯-苄氧基)-苯基]-1-甲基-2-氧-6-((S)-1-苯基-丙基)-2,3,5,6,7,8-六氢-1H-4-氧杂-1,6-二氮杂-蒾-7-羰基]-氨基}-丙酸。

[0109] TWEEN 80 是具有计算的 1,310 道尔顿分子量的聚乙烯山梨醇酯,并且可以从 Spectrum Chemicals, Gardena, California, USA 获得。

[0110] HPMCAS 是醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0111] AQOAT MG 是从日本东京的 Shinetsu Chemical Industries, Ltd. 获得的醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯。

[0112] AVICEL PH113 是微晶纤维素,并且从 FMC Biopolymer, Newark, Delaware, USA 获得。

[0113] KOLLIDON CL 是交聚维酮,并且从德国路德维希港的 BASF, 获得。

[0114] CAB-O-SIL M5P 是胶体硅,并且从 Cabot of Tuscola, Illinois, USA 获得。

[0115] Starch 1500LM 是淀粉,并且从美国宾西法尼亚洲的西点的 Colorcon 获得。

[0116] 实施例 1:含有三-ODAAD1 盐的片剂的制备

[0117] 边搅拌边将 35.84g ODAAD1 的盐酸盐 (1:1) 溶解于 640mL 丙酮中。在搅拌溶液的同时,加入 6.4g TWEEN 80, 并且使其溶解。在分开的容器中,将 8.96g 三(羟甲基)氨基甲烷(三)溶解于 18.0mL 水中。然后将三的水溶液加入 ODAAD1 溶液中。将所得到的混合物搅拌 10 分钟。在真空下,使用具有中等熔块 (medium frit) 的 24/40 过滤漏斗 (Chemglass) 从溶液中除去沉淀物。最初收集沉淀物后,用 10mL 丙酮洗涤沉淀物。向过滤过的溶液中,加入 32.0g HPMACS (AQOAT MG), 并且搅拌溶液直至 HPMCAS 溶解。将所得到的溶液在喷雾干燥器(具有高效气旋和 1.5mm 喷嘴的 Buchi B290) 中喷雾干燥。用于喷雾干燥的条件为:将抽吸器设定为 100%, 进口温度为 80°C, 出口温度为 29°C, 喷嘴压力为 80psig, 并且流体泵百分比为 75。收集含有三-ODAAD1 盐的喷雾干燥材料。

[0118] 将 410.0g Starch 1500LM 装入 V- 混合机中。然后,将 1300g 含有三-ODAAD1 盐

的喷雾干燥材料加入混合机中。然后,将 325g 交聚维酮 (KOLLIDON CL) 装入混合机中,并且将所得到的混合物混合 10 分钟。从混合机中取出所得到的粉末,并且通过 #30 目筛网,以获得含有三 -ODAAD1 盐的固体混合物。将 367.5g 纤维素 (AVICEL PH113) 和 750g 碳酸钠(无水的,研磨过的)装入混合机中。向该混合物中,加入含有三 -ODAAD1 盐的固体混合物。此外,将 750g 碳酸氢钠、75.0g 十二烷基硫酸钠和 50.0g 胶体硅 (CAB-0-SIL M5P) 与其他固体成分加入混合机中。将所得到的混合物混合 15 分钟。将 15.0g 所得到的混合物加入聚乙烯袋中的 15.0g 硬脂酸镁中,并且混合 2 分钟。将硬脂酸镁混合通过 #30 目筛网,并且将硬脂酸镁混合物与剩余的含有三 -ODAAD1 盐的混合物加入混合机中。将所得到的混合物混合 5 分钟。

[0119] 装配具有辊筒(平滑的或具槽的)的压实机,并且在造粒机上具有 1.25mm 筛网。将固态混合物造粒进入辊筒压实机中,以形成连续的易碎带状物流。将通过 #80 目手动筛的研磨材料重新返回至辊筒压实机中。将所得到的颗粒通过 #30 目手动筛过筛。将保留在筛网上的颗粒通过具有 039R 筛网的速度设定为 60% 的 Quadro Comil,并且将那些颗粒结合其他颗粒,以获得研磨过的、压实过的颗粒内粉末。

[0120] 将以下成分的一半装入混合机中:122.5g 纤维素 (AVICEL PH113)、270.0g 交聚维酮 (KOLLIDON CL)、250.0g 碳酸钠(无水,研磨的)、250.0g 碳酸氢钠、135.0g 淀粉 (Starch 1500LM) 和 375.0g 柠檬酸(无水)。然后,将研磨过的、压实过的颗粒内粉末装入混合机中。然后,将另一半成分加入混合机中,并且将所得到的混合物混合 15 分钟。将 25.0g 所得到的混合物加入 PE 袋中的 25.0g 硬脂酸镁中,并且混合 2 分钟。将硬脂酸镁混合物通过 #30 目筛网,并且将硬脂酸镁混合物与剩余的含有三 -ODAAD1 盐的混合物加入混合机中。将所得到的混合物混合 5 分钟。从混合机中卸出所得到的粉末,并且压制成片。

[0121] 实施例 2:用于含有三 -ODAAD1 盐的固体组合物的成分

[0122] 通过与实施例 1 中描述的相似程序,制备了含有三 -ODAAD1 盐的固体组合物。所得到的成分的相对含量显示于表 1 中(以重量百分比计,基于固体组合物的总重)。

[0123] 表 1

[0124]

颗粒内成分	
含有三-ODAAD1 盐、HPMCAS (1:1)、 TWEEN 80 的喷雾干燥的蒸发残余物	23.8
微晶纤维素 (AVICEL PH113)	6.7
交聚维酮 (KOLLIDON CL)	5.9
碳酸钠 (无水, 研磨的)	13.7
碳酸氢钠	13.7
Starch 1500 LM	7.5
十二烷基硫酸钠	1.4
胶体硅(CAB-O-SIL M5P)	0.9
硬脂酸镁	0.3
颗粒外成分	
微晶纤维素 (AVICEL PH113)	2.2
交聚维酮 (KOLLIDON CL)	4.9
碳酸钠 (无水, 研磨的)	4.6
碳酸氢钠	4.6
Starch 1500 LM	2.5
柠檬酸 (无水)	6.9
硬脂酸镁	0.5
总计	100.0

[0125] 实施例 3:含有三-ODAAD1 盐的片剂的制备

[0126] 边搅拌边将 750g ODAAD1 的盐酸盐 (1:1) 溶解于 11.46L 丙酮中。在搅拌溶液的同时,加入 140g TWEEN 80,并且使其溶解。在分开的容器中,将 196g 三(羟甲基)氨基甲烷(三)溶解于 196mL 水中。然后将三的水溶液加入 ODAAD1 溶液中。将所得到的混合物搅拌 10 分钟。使用 12 μm 滤器,从溶液中除去沉淀物。

[0127] 向滤过的溶液中,加入 701g HPMCAS(AQOAT MG),并且将溶液搅拌约 1 小时,以溶解 HPMCAS。将所得到的溶液在喷雾干燥器中喷雾干燥,所述喷雾干燥器在 70°C 进口温度,32°C 出口温度和 50 巴压力下的 Schlich 高压喷嘴下运行。收集含有三-ODAAD1 盐的喷雾干燥的材料。

[0128] 将 287g 预糊化的玉米淀粉 (Starch 1500LM) 通过 30 目筛网,并且装入 16- 夸脱 V- 混合机中。然后,将 875g 含有三-ODAAD1 盐的喷雾干燥材料通过 30 目筛网并加入混合

机中。然后,将 228g 交聚维酮 (KOLLIDON CL) 通过 30 目筛网,并且装入混合机中,并且将所得到的混合物混合 10 分钟。从混合机中取出所得到的粉末,并且通过 #30 目筛网,以获得含有三 -ODAAD1 盐的固体混合物。将 303g 微晶纤维素 (AVICEL PH113) 通过 30- 目筛网并且装入 16- 夸脱 V- 混合机中。使用装备有 610 μ m 筛网和 0.250 英寸隔离片的在 1325RPM 下运行的 Quadro Comil, 研磨 525g 碳酸钠 (无水的), 并且将研磨过的粉末装入混合机中。向该混合物中,加入含有三 -ODAAD1 盐的固体混合物。将 525g 碳酸氢钠通过 30- 目筛网并装入混合机中。将 53g 十二烷基硫酸钠通过 30- 目筛网并装入混合机中。将 50.0g 胶体二氧化硅 (CAB-O-SIL M5P) 与其他固体成分通过 30- 目筛网并装入混合机中。将所得到的混合物混合 15 分钟。将 11.0g 所得到的混合物加入聚乙烯袋中的通过 30- 目筛网预筛的 11.0g 硬脂酸镁中,并且混合 2 分钟。将硬脂酸镁混合物与剩余的含有三 -ODAAD1 盐的混合物加入混合机中。将所得到的混合物混合 5 分钟。

[0129] 装配具有辊筒 (平滑的或具槽的) 的压实机,使用 70RPM 的螺杆速度,1.5ROM 的辊筒速度和 1700psi 的压实压力。将固态混合物加入辊筒压实机中,以形成连续的易碎带状物流。将辊筒压实过的材料通过 80- 目筛网过筛,将通过 #80 目手动筛的研磨材料重新返回至辊筒压实机中。使用装备有 16- 目筛网的振荡器,研磨 80- 目筛网上剩余的压实预混物。将所得到的颗粒通过 #30 目手动筛过筛。将保留在筛网上的颗粒用具有 039R 筛网的速度设定为 60% 的 Quadro Comil 研磨,并且将那些颗粒结合其他颗粒,以获得研磨过的、压实过的颗粒内粉末。

[0130] 将以下成分的一半装入混合机中:86g 微晶纤维素 (AVICEL PH113)、189g 交聚维酮 (KOLLIDON CL)、175g 碳酸钠 (无水,研磨的)、175g 碳酸氢钠、95g 预糊化玉米淀粉 (Starch 1500LM) 和 263g 柠檬酸 (无水)。然后,将研磨过的、压实过的颗粒内粉末装入混合机中。然后,将另一半成分加入混合机中,并且将所得到的混合物混合 15 分钟。将 17g 硬脂酸镁通过 30- 目筛,并且在 PE 袋中与以上获得的 17g 混合物混合 2 分钟。将硬脂酸镁混合物再次通过 #30 目筛网,并且将硬脂酸镁混合物与剩余的含有三 -ODAAD1 盐的混合物加入 V- 混合机中。将所得到的混合物混合 5 分钟。从混合机中卸出所得到的粉末,并且压制成片 (约 1 克总重)。

[0131] 实施例 4:含有三 -ODAAD1 盐的片剂的制备

[0132] 将 327g 预糊化的玉米淀粉 (Starch 1500LM) 通过 30- 目筛,并且装入 16- 夸脱 V- 混合机中。然后,将 438g 喷雾干燥的含有三 -ODAAD1 盐的材料 (参见实施例 3) 通过 30- 目筛,并且加入混合机中。然后,将 267g 交聚维酮 (KOLLIDON CL) 通过 30- 目筛,并且装入混合机中,并且将所得到的混合物混合 10 分钟。从混合机中取出所得到的粉末,并且通过 #30 目筛,以获得含有三 -ODAAD1 盐的固体混合物。

[0133] 将 292g 微晶纤维素 (AVICEL PH113) 通过 30- 目筛网并且装入 16- 夸脱 V- 混合机中。使用装备有 610 μ m 筛网和 0.250 英寸隔离片的在 1325RPM 下运行的 Quadro Comil, 研磨 565g 碳酸钠 (无水的), 并且将研磨过的粉末装入混合机中。向该混合物中,加入含有三 -ODAAD1 盐的固体混合物。将 565g 碳酸氢钠通过 30- 目筛网并装入混合机中。将 53.0g 十二烷基硫酸钠通过 30- 目筛网并装入混合机中。将 35.0g 胶体二氧化硅 (CAB-O-SIL M5P) 与其他固体成分通过 30- 目筛网并装入混合机中。将所得到的混合物混合 15 分钟。将 11.0g 所得到的混合物加入聚乙烯袋中的通过 30- 目筛网预筛的 11.0g 硬脂酸镁中,并且混

合 2 分钟。将硬脂酸镁混合物与剩余的含有三 -ODAAD1 盐的混合物加入混合机中。将所得到的混合物混合 5 分钟。

[0134] 装配具有辊筒（平滑的或具槽的）的压实机，使用 70RPM 的螺杆速度，1.5ROM 的辊筒速度和 1700psi 的压实压力。将固态混合物加入辊筒压实机中，以形成连续的易碎带状物流。将辊筒压实过的材料通过 80- 目筛网过筛，将通过 #80 目手动筛的研磨材料重新返回至辊筒压实机中。使用装备有 16- 目筛网的振荡器，研磨 80- 目筛网上剩余的压实预混物。将所得到的颗粒通过 #30 目手动筛过筛。将保留在筛网上的颗粒用具有 039R 筛网的速度设定为 60% 的 Quadro Comil 研磨，并且将那些颗粒结合其他颗粒，以获得研磨过的、压实过的颗粒内粉末。

[0135] 将以下成分的一半装入混合机中：124g 微晶纤维素 (AVICEL PH113)、229g 交聚维酮 (KOLLIDON CL)、215g 碳酸钠（无水，研磨的）、215g 碳酸氢钠、134g 预糊化玉米淀粉 (Starch 1500LM) 和 301g 柠檬酸（无水）。然后，将研磨过的、压实过的颗粒内粉末装入混合机中。然后，将另一半成分加入混合机中，并且将所得到的混合物混合 15 分钟。将 17g 硬脂酸镁通过 30- 目筛，并且在 PE 袋中与以上获得的 17g 混合物混合 2 分钟。将硬脂酸镁混合物再次通过 #30 目筛网，并且将硬脂酸镁混合物与剩余的含有三 -ODAAD1 盐的混合物加入 V- 混合机中。将所得到的混合物混合 5 分钟。从混合机中卸出所得到的粉末，并且压制成 1082mg 的片剂（总重）。