



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113599350 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 05

(21) 申请号 202110931620.7

(22) 申请日 2016.04.19

(30) 优先权数据

62/150,238 2015.04.20 US

62/150,676 2015.04.21 US

62/211,619 2015.08.28 US

62/255,300 2015.11.13 US

62/276,754 2016.01.08 US

(62) 分案原申请数据

201680036045.1 2016.04.19

(71) 申请人 欧塞拉治疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 K·鲁特曼 M·科芬

J·伯恩斯坦 G·古德森 L·王

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 王媛 淳于媛

(51) Int.Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

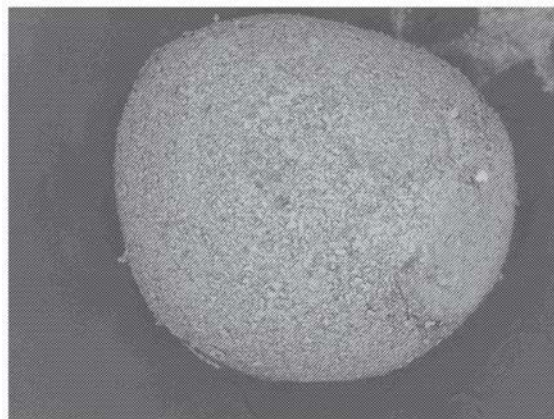
权利要求书1页 说明书16页 附图14页

(54) 发明名称

L-鸟氨酸苯乙酸盐制剂

(57) 摘要

本申请的一些实施方案涉及L-鸟氨酸苯乙酸盐的口服制剂及其制备方法。这些口服制剂提供L-鸟氨酸苯乙酸盐的标准静脉内给药的替代给药途径,用于治疗患有各种急性和慢性肝脏疾病和病症如急性肝衰竭、肝硬化、肝失代偿、门静脉高血压、肝性脑病的患者或尿素循环障碍患者的高氨血症。



500 μm

1. 一种口服药物制剂,其包含每日口服剂量为8.0g至12.0g的L-鸟氨酸苯乙酸盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。
2. 权利要求1的口服药物制剂,其包含4.0g至6.0g的L-鸟氨酸苯乙酸盐用于每日给予两次。
3. 权利要求1或2的口服药物制剂,其中所述制剂在口服给药时提供L-鸟氨酸苯乙酸盐的立即释放分布。
4. 权利要求1或2的口服药物制剂,其中所述制剂为两个或更多个单位剂型。
5. 权利要求4的口服药物制剂,其中所述单位剂型为片剂、胶囊剂、丹剂、丸剂、自由流动的粉剂或液体剂。
6. 权利要求1至5中任一项的口服药物制剂用于制备治疗高氨血症的药物的用途。
7. 权利要求6的口服药物制剂的用途,其中所述受试者患有急性肝衰竭或慢性肝脏疾病。
8. 权利要求7的口服药物制剂的用途,其中所述受试者患有肝硬化或肝失代偿。
9. 权利要求6的口服药物制剂的用途,其中所述受试者患有一种或多种选自肝性脑病、门静脉高血压和尿素循环障碍的病症。
10. 权利要求6至9中任一项的口服药物制剂的用途,其中所述药物制剂针对用途是每天2或3次。

L-鸟氨酸苯乙酸盐制剂

[0001] 本申请是2016年4月19日提交的发明名称为“L-鸟氨酸苯乙酸盐制剂”的第201680036045.1号发明专利申请的分案申请,第201680036045.1号发明专利申请对应于国际申请PCT/US2016/028298,所述国际申请于2017年12月19日进入中国国家阶段。

[0002] 以引用的方式纳入优先权申请

[0003] 本申请要求2015年4月20日提交的美国临时专利申请号62/150,238、2015年4月21日提交的美国临时专利申请号62/150,676、2015年8月28日提交的美国临时专利申请号62/211,619、2015年11月13日提交的美国临时专利申请号62/255,300以及2016年1月8日提交的美国临时专利申请号62/276,754的优先权的利益;所有这些申请的全部内容在此以引用的方式明确地纳入本说明书。

技术领域

[0004] 本申请涉及包含L-鸟氨酸苯乙酸盐口服制剂的药物组合物,以及给药方法和用于治疗患有各种急性和慢性肝脏疾病和病症如急性肝衰竭、肝硬化、肝失代偿、门静脉高血压、肝性脑病的患者或尿素循环障碍患者的高氨血症的用途。

背景技术

[0005] 慢性肝脏疾病的特征是肝组织随时间逐渐遭到破坏,由此健康和再生的肝组织慢慢被瘢痕组织和坏死组织替代。这种现象称为肝硬化。正常肝功能受到损害,并且瘢痕组织逐渐减少经过肝脏的血流量。随着正常的再生肝组织损失,营养物、激素、药物和毒素就不再有效地得到处理。这可导致多种症状,包括:通过肠道吸收的蛋白质的清除异常,导致氨的蓄积;分泌异常,导致血液中胆红素的蓄积,产生黄疸;窦压升高,导致腹部积液(腹水);以及门静脉高血压(和门体分流),其中形成瘢痕的肝组织起到血流屏障的作用,导致门静脉血压升高和食管静脉曲张。

[0006] 慢性肝脏疾病患者可处于相当稳定的临床状态,并表现出很少的症状或者不表现出症状。然而,这类患者有病症突然恶化的风险,这种恶化可导致慢性基础上的急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure)。这种从肝脏能够起作用(虽然在降低的水平下)的“代偿”状态到肝脏不能起作用的“失代偿”状态的转变与突发事件的作用有关。与慢性肝脏疾病相关的突发事件包括胃肠出血、感染(脓毒症)、门静脉血栓形成和脱水。

[0007] 肝性脑病(HE)是失代偿性肝硬化的常见并发症;即使在肝移植后其仍对存活具有显著的负面影响,并且其与认知功能的不可逆损伤有关。估计60-70%的肝硬化受试者至少具有神经认知损伤的轻微迹象,并且HE是住院受试者的主要诊断。显性HE在肝硬化人群中的发病率约为30%,并且在美国每年约有150,000人由于显性HE住院。

[0008] 肝性脑病(HE)是一种发生于多种临床条件如急性或慢性肝脏疾病和自发性门体静脉分流中的复杂神经精神性病症。在肝性脑病的早期,发生轻微的精神变化如注意力不集中、意识错乱和定向障碍。在严重的情况下,肝性脑病可导致木僵、昏迷、脑肿胀(脑水肿)和死亡。在由于慢性肝脏疾病而发生HE的患者的情况下,HE的发病通常是临床突发事件如

胃肠出血、脓毒症(感染)、门静脉血栓形成或脱水的结果。

[0009] 胃肠出血和门体静脉分流使通常由肝脏代谢的毒性物质绕过肝脏进入体循环,并跨过血-脑屏障,以对中枢神经系统产生直接或间接的神经毒性作用。氨蓄积被认为在肝性脑病和多器官衰竭(呼吸衰竭、心血管衰竭、肾衰竭)的进展中起重要作用。除氨之外,胃肠出血之后不久发生的败血症(或细菌性腹膜炎)也可能是肝性脑病的促发因素。

[0010] 由此肝失代偿可导致多器官衰竭和肝性脑病。在肝性脑病的早期,发生轻微的精神变化如注意力不集中或不能构建简单物体。在严重的情况下,肝性脑病可导致木僵、昏迷、脑肿胀和死亡。

[0011] 尿素循环障碍或尿素循环缺陷是由负责从血流中除去氨的尿素循环中的一种酶的缺乏而引起的遗传障碍。通常,尿素被转移到尿液中并从体内除去。在尿素循环障碍中,氮以氨(有毒物质)的形式积累,并且不会从体内排出。据报道,苯基丁酸钠可用于处理这种情况。参见,例如Batshaw,M.L.等人,“Alternative pathway therapy for urea cycle disorders:twenty years later,”J.Pediatr.(2001)138(增刊1):S46-S55。

[0012] 对肝性脑病患者的通常疗法包括降低氨浓度的策略。这些策略包括限制膳食蛋白质的摄入;给予乳果糖、新霉素、L-鸟氨酸L-天冬氨酸盐(LOLA)或苯甲酸钠;以及清洁灌肠。目前市场上有含有苯乙酸(例如 **AMMONUL®**)或苯乙酸的前药(例如苯基丁酸盐(**BUPHENYL®**)或苯基丁酸甘油酯(**RAVICTI®**))的产品作为氨清除剂(结合剂),用于治疗由于尿素循环障碍(UCDs)引起的高氨血症。**RAVICTI®**还在临床试验中进行了评估,并显示出治疗肝性脑病的初步功效。参见,例如,Rockey D.等人,“Randomized,Double-Blind,Controlled Study of Glycerol Phenylbutyrate in Hepatic Encephalopathy,”Hepatology,2014,59(3):1073-1083。此外,据报道L-鸟氨酸苯乙酸盐是高氨血症和肝性脑病的有效治疗剂。Jalan等人报道了一项临床研究,其中数据显示L-鸟氨酸苯乙酸盐有益于降低氨。参见Jalan等人,“L-Ornithine phenylacetate(OP):a novel treatment for hyperammonemia and hepatic encephalopathy,”Med Hypotheses 2007;69(5):1064-69。还参见美国公开号2008/0119554、2010/0280119和2013/0211135,其中每一项的全部内容在此以引用的方式纳入本说明书。

[0013] 目前,L-鸟氨酸苯乙酸盐正处于用于治疗急性肝性脑病的双盲安慰剂对照2b期临床试验中。中期分析表明L-鸟氨酸苯乙酸盐具有有前途的治疗效果,并且急性肝性脑病患者恢复的时间缩短。参见2015年4月1日Ocera Therapeutics,Inc.的新闻公布。

[0014] 通常,L-鸟氨酸苯乙酸盐在水或水溶液中具有优异的溶解性。在用于治疗急性或慢性肝脏疾病的L-鸟氨酸苯乙酸盐的所有已知临床研究中,L-鸟氨酸苯乙酸盐在人类研究中通过静脉内输注一段时间(例如1天或最长达5天)来给予。需要开发替代的给药途径以改善患者的便利性。

发明内容

[0015] 本文所使用的章节标题仅用于编排目的,并不应理解为限制所述主题。

[0016] 本申请的一些实施方案涉及口服药物制剂,其包含口服剂量为约2.0g至约10.0g的L-鸟氨酸苯乙酸盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施方案中,

所述制剂在口服给药时提供L-鸟氨酸苯乙酸盐的立即释放分布(immediate release profile)。在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐的口服剂量为约5.0g至约8.0g。

[0017] 本申请的一些实施方案涉及口服药物制剂,其包含有效量的L-鸟氨酸苯乙酸盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其中口服给药时,所述制剂具有L-鸟氨酸和苯乙酸根的控释分布(controlled release profile)。在一些实施方案中,口服药物制剂包含芯和一个或多个在芯上的控释包衣层,其中芯包含L-鸟氨酸苯乙酸盐,控释包衣层包含一种或多种聚合物。

[0018] 本申请的一些实施方案涉及治疗高氨血症的方法,其包括向有需要的受试者给予包含L-鸟氨酸苯乙酸盐的口服药物制剂。在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐的口服药物制剂在给药后控制释放L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一些其他实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐的口服药物制剂在给药后立即释放L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一些实施方案中,受试者患有急性肝衰竭或慢性肝脏疾病。在一些实施方案中,受试者患有肝硬化或肝失代偿。在一些实施方案中,受试者患有肝性脑病。在又一些实施方案中,受试者患有门静脉高血压。

附图说明

[0019] 图1A和1B是L-鸟氨酸苯乙酸盐的控释口服药物制剂的颗粒的显微图像,所述颗粒通过挤出滚圆法(extrusion spheronization)制备,具有光滑、球形和一致的包衣。

[0020] 图2是描绘各种包衣挤出物的苯乙酸根的体外溶出分布的线形图。

[0021] 图3是描绘口服给予控释L-鸟氨酸苯乙酸盐的制剂3、5和6以及速释L-鸟氨酸苯乙酸盐溶液后L-鸟氨酸(ORN)、苯乙酸根代谢物苯乙酸(PAA)和苯乙酰谷氨酰胺(PAGN)的体内药代动力学分布的条形图。

[0022] 图4是描绘口服给予控释L-鸟氨酸苯乙酸盐的制剂3、5和6以及速释L-鸟氨酸苯乙酸盐溶液后苯乙酸(PAA)在比格犬中的体内药代动力学分布的线形图。

[0023] 图5是描绘口服给予控释L-鸟氨酸苯乙酸盐的制剂3、5和6以及速释L-鸟氨酸苯乙酸盐溶液后苯乙酰谷氨酰胺(PAGN)在比格犬中的体内替代物药效分布的线形图。

[0024] 图6A是描绘使用USP装置2浆法的制剂D与制剂A的体外溶出分布的线形图。

[0025] 图6B是描绘使用USP装置2浆法的制剂E与制剂C的体外溶出分布的线形图。

[0026] 图7A和7B是制剂D的小丸粒的扫描电子显微照片(SEM)图像。图7C和7D是制剂E的小丸粒的扫描电子显微照片(SEM)图像。

[0027] 图8是描绘给予L-鸟氨酸苯乙酸盐的控释制剂A、B和C, **RAVICTI®**,以及速释口服制剂后苯乙酸(PAA)在人体内的体内血浆药代动力学分布的线形图。

[0028] 图9是描绘给予L-鸟氨酸苯乙酸盐的控释制剂A、B和C, **RAVICTI®**,以及速释口服制剂后苯乙酰谷氨酰胺(PAGN)在人体内的体内替代物血浆药效分布的线形图。

具体实施方式

[0029] 本申请的一些实施方案涉及L-鸟氨酸苯乙酸盐的口服制剂。一些实施方案使用与**RAVICTI®**相比低得多的剂量的等效苯乙酸盐来提供低剂量制剂。一些这样的实施方案是立即释放制剂。其他实施方案提供多颗粒控释体系。该体系提供较低的GI通过时间和

释放分布(profile)可变性。由于药物负载更加分散,因此其还将对高局部药物浓度的影响降至最低。多颗粒控释体系的其他优点包括剂量灵活性,以及易于给予高剂量或高负载量的L-鸟氨酸苯乙酸盐。

[0030] 低剂量制剂

[0031] 本申请的一些实施方案涉及药物制剂,其包含剂量为约2.0g至约10.0g的L-鸟氨酸苯乙酸盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。在一些实施方案中,所述制剂在给药时提供L-鸟氨酸苯乙酸盐的立即释放分布(例如,以液体溶液形式的IV制剂或立即释放口服制剂)。其他实施方案例如通过使用下述控释口服制剂提供控释分布。在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐的剂量为约2.0g、约2.5g、约3.0g、约3.5g、约4.0g、约4.5g、约5.0g、约5.5g、约6.0g、约6.5g、约7.0g、约7.5g、约8.0g、约8.5g、约9.0g、约9.5g或约10.0g,或者在由任意两个前述值所定义的剂量范围内(例如,5.0g至8.0g)。在一些实施方案中,药物制剂为单一单位剂型。在一些其他实施方案中,药物制剂为两个或更多个单位剂型(即分剂量)。例如,当口服剂量为约5.0g时,其可以四或五片的形式提供,每片含有约1.25g或1.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一些实施方案中,单位剂型为片剂、胶囊剂、丹剂(pill)、丸剂(pellet)、自由流动的粉剂或液体剂。在一些实施方案中,所述制剂在24小时内使苯乙酸根至苯乙酰谷氨酰胺的转化率大于约30%、大于约40%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%或者大于约90%。在一些进一步的实施方案中,所述制剂在24小时内使苯乙酸根至苯乙酰谷氨酰胺的转化率大于约80%。

[0032] 本文所述的低剂量药物制剂可通过任何合适的途径给药,例如,其可通过口服、静脉内、胃内、腹膜内或血管内途径给药。在一个优选的实施方案中,L-鸟氨酸的药物制剂为口服剂型。在另一个实施方案中,药物制剂为静脉内剂型。

[0033] 控释制剂

[0034] 本申请的一些实施方案涉及口服药物制剂,其包含有效量的L-鸟氨酸苯乙酸盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其中口服给药时,所述制剂具有L-鸟氨酸和苯乙酸根的控释分布。在一些实施方案中,口服药物制剂包含芯和一个或多个在芯上的包衣层,其中芯包含L-鸟氨酸苯乙酸盐,包衣层包含一种或多种聚合物。

[0035] 在一些实施方案中,聚合物选自烷基纤维素、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、烷基乙烯基聚合物、丙烯酸聚合物或共聚物、丙烯酸酯聚合物或共聚物,或天然或合成树胶。在一些这样的实施方案中,聚合物为烷基纤维素,例如甲基纤维素或乙基纤维素。在一个实施方案中,聚合物为乙基纤维素。在一些其他实施方案中,聚合物选自丙烯酸聚合物或共聚物,例如 **Eudragit®** 聚合物。在一个实施方案中, **Eudragit®** 聚合物为 **Eudragit®** NM 30D,其是丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物。

[0036] 在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐的控释口服药物制剂为片剂、胶囊剂、丹剂、丸剂或自由流动的粉剂的形式。在一些进一步的实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐为丹剂的形式。丹剂的平均尺寸为直径在约100 μ m至约1000 μ m之间,优选在约200 μ m至约900 μ m之间,更优选在约200 μ m至约800 μ m之间。在一个实施方案中,丹剂的平均尺寸为直径在约200 μ m至约600 μ m之间。在一个实施方案中,丹剂的平均尺寸为直径在约200 μ m至约400 μ m之间。在另一个实施方案中,丹剂的平均尺寸为直径在约300 μ m至约600 μ m之间。在又一个实施方案中,丹剂的平均尺寸为直径在约500 μ m至约800 μ m之间。在一些实施方案中,丹剂或自由流动

的粉剂放置在小袋中。在一些实施方案中,控释药物制剂为单一单位剂型。在一些其他实施方案中,控释药物制剂为两个或更多个单位剂型。

[0037] 在一些实施方案中,控释口服药物制剂包含约0.1g至约25.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一些进一步的实施方案中,所述制剂包含约1.0g至约20.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一些进一步的实施方案中,所述制剂包含约2.0g至约15.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在又一些进一步的实施方案中,所述制剂包含约4.0g至约10.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在又一些进一步的实施方案中,所述制剂包含约5.0g至约8.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一个实施方案中,所述制剂包含约20.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一个实施方案中,所述制剂包含约15.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一个实施方案中,所述制剂包含约10g L-鸟氨酸苯乙酸盐。

[0038] 本文所述的口服药物制剂提供L-鸟氨酸苯乙酸盐的控释分布。在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐具有通过USP装置2浆法测量的在2小时内约5%至约30%的L-鸟氨酸苯乙酸盐释放的体外溶出曲线。在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐具有通过USP装置2浆法测量的在4小时内约15%至约80%的L-鸟氨酸苯乙酸盐释放的体外溶出曲线。在一些进一步的实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐具有通过USP装置2浆法测量的在6小时内约50%至约95%的L-鸟氨酸苯乙酸盐释放的体外溶出曲线。

[0039] 在一些实施方案中,控释制剂在24小时内使苯乙酸根至苯乙酰谷氨酰胺的转化率大于约30%、大于约40%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%或大于约90%。在一些进一步的实施方案中,控释制剂在24小时内使苯乙酸根至苯乙酰谷氨酰胺的转化率大于约80%。

[0040] 治疗方法

[0041] 本申请的一些实施方案涉及治疗高氨血症的方法,其包括向有需要的受试者口服给予包含有效量的L-鸟氨酸苯乙酸盐的药物制剂。在一些实施方案中,受试者患有急性肝衰竭或慢性肝脏疾病。在一些实施方案中,受试者患有肝硬化或肝失代偿。在一些实施方案中,受试者患有肝性脑病。在又一些实施方案中,受试者患有门静脉高血压。在一些实施方案中,受试者患有尿素循环障碍。

[0042] 在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐以约10mg/kg至约1000mg/kg、约20mg/kg至约900mg/kg、约30mg/kg至约800mg/kg、约40mg/kg至约700mg/kg或约50mg/kg至约600mg/kg的剂量给予。在一些进一步的实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐以约50mg/kg至约500mg/kg的剂量给予。在又一些进一步的实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐以约100mg/kg至约250mg/kg的剂量给予。在一个实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐以约50mg/kg的剂量给予。在另一个实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐以约200mg/kg的剂量给予。

[0043] 在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐以每天约0.1g至约50.0g、每天约1.0g至约40.0g、每天约5.0g至约30.0g、每天约10.0g至约25.0g或每天约15.0g至约25.0g的量给予。在一些实施方案中,药物制剂每天至少给予一次。在一些进一步的实施方案中,药物制剂每天给予2或3次。在一个实施方案中,所述制剂每日口服给予三次。

[0044] 在一些实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐以约2.0g至约10.0g的量以单剂量给予。在一些进一步的实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐以约5.0g至约8.0g的量以单剂量给予。在一些这样的实施方案中,含有所述量的L-鸟氨酸苯乙酸盐的药物制剂为两个或更多个单位剂型。例如,一些实施方案包括给予3至6个单位剂型,每个单位剂型包含约0.75g至约2.0g L-

鸟氨酸苯乙酸盐,或给予约3至5个单位剂型,每个单位剂型包含约1.0g至约1.5g L-鸟氨酸苯乙酸盐。一些实施方案包括给予4个单位剂型,每个单位剂型包含约1.25g L-鸟氨酸苯乙酸盐。一些实施方案包括给予5个单位剂型,每个单位剂型包含约1.0g L-鸟氨酸苯乙酸盐。在一个实施方案中,药物制剂每天给予三次。例如,在一次给予多个单位剂型的情况下,多个单位剂型给药每天重复三次。

[0045] 在一些实施方案中,L-鸟氨酸的血浆C_{max}为约10mg/L至约60mg/L、约12mg/L至约50mg/L或约15mg/L至约40mg/L。在一些进一步的实施方案中,L-鸟氨酸的血浆C_{max}为约18.0mg/L至约35.0mg/L。

[0046] 在一些实施方案中,代谢物苯乙酸的血浆C_{max}在约15mg/L至约120mg/L的范围内。在一些这样的实施方案中,代谢物苯乙酸的血浆C_{max}为约15mg/L至约55mg/L。在一些这样的实施方案中,代谢物苯乙酸的血浆C_{max}为约20mg/L至约100mg/L。在一些这样的实施方案中,代谢物苯乙酸的血浆C_{max}为约40mg/L至约90mg/L。在一些进一步的实施方案中,代谢物苯乙酸的血浆C_{max}为约50mg/L至约90mg/L。

[0047] 在一些实施方案中,代谢物苯乙酰谷氨酰胺的血浆C_{max}在约15mg/L至约75mg/L的范围内。在一些这样的实施方案中,代谢物苯乙酰谷氨酰胺的血浆C_{max}为约15mg/L至约35mg/L。在一些这样的实施方案中,代谢物苯乙酰谷氨酰胺的血浆C_{max}为约20mg/L至约60mg/L。在一些这样的实施方案中,代谢物苯乙酰谷氨酰胺的血浆C_{max}为约25mg/L至约50mg/L。在一些进一步的实施方案中,代谢物苯乙酰谷氨酰胺的血浆C_{max}为约30mg/L至约45mg/L。

[0048] 在一些实施方案中,药物制剂在24小时内使苯乙酸根至苯乙酰谷氨酰胺的转化率大于约30%、大于约40%、大于约50%、大于约60%、大于约70%、大于约80%或大于约90%。在一些进一步的实施方案中,药物制剂在24小时内使苯乙酸根至苯乙酰谷氨酰胺的转化率大于约80%。

[0049] 定义

[0050] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。术语“包括(including)”以及其他形式(如“包括(include)”、“包括(includes)”和“包括了(included)”)的使用不是限制性的。术语“具有(having)”以及其他形式(如“具有(have)”、“具有(has)”和“具有(had)”)的使用不是限制性的。如在本说明书中所使用的,无论是在过渡性短语中还是在权利要求的主体中,术语“包含(comprise(s))”和“包含(comprising)”都应解释为具有开放的含义。也就是说,上述术语应解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。例如,当在方法的上下文中使用时,术语“包含”意指所述方法至少包括所述步骤,但是还可以包括其他步骤。当在化合物、组合物、制剂或装置的上下文中使用时,术语“包含”意指所述化合物、组合物、制剂或装置至少包括所述特征或组分,但是还可以包括其他特征或组分。

[0051] 如本文所使用的,常用有机缩写如下定义:

[0052] AUC 曲线下的面积

[0053] AUC_{0→t} 从时间=0(零)到最后可定量浓度的时间的浓度相对时间的曲线下的面积

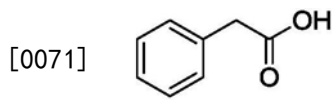
[0054] AUC_{0→∞} 外推至无限时间的血浆浓度与时间曲线下的面积

[0055]	C ₁₂	给药后12小时时的药物浓度
[0056]	CL	包衣程度 (Coat Level)
[0057]	C _{max}	最大血浆浓度
[0058]	HPMC	羟丙基甲基纤维素
[0059]	hr	小时
[0060]	IR	立即释放
[0061]	MCC	微晶纤维素
[0062]	ORN	鸟氨酸
[0063]	PAA	苯乙酸 (或共轭碱苯乙酸根)
[0064]	PAGN	苯乙酰谷氨酰胺
[0065]	PD	药效的
[0066]	PK	药代动力学的
[0067]	SEM	扫描电子显微照片

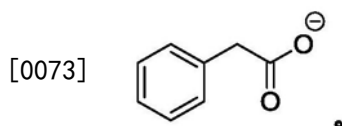
[0068] 本文所使用的术语“立即释放/速释”具有如本领域技术人员所理解的普通含义，并且因此包括——通过非限制性实例的方式——给药后药物在相对短暂的时间段内从剂型中的释放。

[0069] 本文所使用的术语“控释”和术语“缓释 (extended release)”各自具有如本领域技术人员所理解的普通含义，并且因此包括——通过非限制性实例的方式——药物在延长的时间段内从剂型中的控制释放。例如，在一些实施方案中，控释或缓释制剂是那些释放率明显比可比较的立即释放形式更长的制剂。这两个术语可以互换使用。

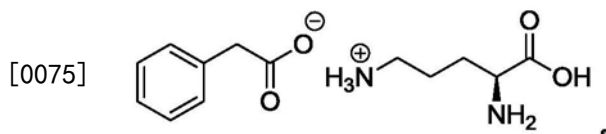
[0070] 本文所使用的术语“苯乙酸 (phenylacetic acid)”也称为苯乙酸 (benzeneacetic acid) 或2-苯基乙酸。它具有以下化学结构：



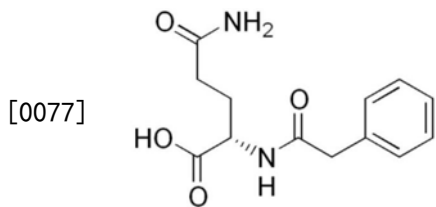
[0072] 本文所使用的术语“苯乙酸根”是指具有以下化学结构的苯乙酸的阴离子形式：



[0074] 本文所使用的术语“L-鸟氨酸苯乙酸盐”是指由L-鸟氨酸阳离子和苯乙酸根阴离子组成的化合物。它具有以下化学结构：



[0076] 本文所使用的术语“苯乙酰谷氨酰胺”是指通过苯乙酸和谷氨酰胺的缀合形成的产物。它是人尿中可见的普通代谢物。它具有以下化学结构：



[0078] 本文所使用的术语“包衣程度的百分比”是指颗粒包衣在成品颗粒总质量中的重量百分比。例如,15%CL挤出物意指颗粒的包衣构成成品颗粒总质量的约15重量%。

[0079] 如本文所使用的,术语“在24小时内苯乙酸根至苯乙酰谷氨酰胺的百分比转化率”是指给予患者的苯乙酸根转化为苯乙酰谷氨酰胺的质量百分比,所述苯乙酰谷氨酰胺是在24小时内尿液中收集的。

[0080] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。这类介质和试剂用于药物活性物质是本领域公知的。除非到任何常规介质或试剂与活性成分不相容的程度,否则就可考虑将其用于治疗组合物或制剂中。补充活性成分也可以掺入组合物或制剂中。此外,可以包含如本领域中常用的各种助剂。这些和其他这样的化合物记载于文献,例如,Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ中。考虑药物组合物中包含各种组分记载于,例如Gilman等人(编辑)(1990); Goodman和Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第八版, Pergamon Press。

[0081] 术语“药学上可接受的盐”是指保留优选实施方案的化合物的生物有效性和特性且不是生物学上或其他方面不期望的盐。在许多情况下,优选实施方案的化合物由于存在氨基和/或羧基或与其类似的基团而能够形成酸和/或碱盐。药学上可接受的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成。可由其衍生盐的无机酸包括,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可由其衍生盐的有机酸包括,例如,乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。可由其衍生盐的无机碱包括,例如,钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等;特别优选的是铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可由其衍生盐的有机碱包括,例如,伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺,其包括天然存在的取代的胺,环胺,碱性离子交换树脂等,具体地如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。许多这样的盐在本领域中是已知的,如Johnston等人,1987年9月11日公开的W0 87/05297(其全部内容以引用的方式纳入本说明书)中所记载。

[0082] 本文所使用的“受试者”意指人类或非人类哺乳动物,例如狗、猫、小鼠、大鼠、牛、绵羊、猪、山羊、非人灵长类动物,或鸟,例如鸡,以及任何其他脊椎动物或无脊椎动物。

[0083] 本文所使用的“治疗(treat)”、“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指为了预防和/或治疗目的给予药物组合物/制剂。术语“预防性治疗”是指治疗尚未患有疾病但易受特定肝脏疾病感染或处于患有特定肝脏疾病的风险的患者,由此所述治疗降低患者将发展成肝脏疾病的可能性。术语“治疗性治疗”是指对已经患有肝脏疾病的患者给予治疗。

[0084] 本文所述的组合物或制剂优选以单位剂型提供。如本文所用,“单位剂型”是含有一定量的化合物的组合物/制剂,所述量根据良好的医疗实践,适合于以单次给药给予动物,优选哺乳动物受试者。然而,单剂型或单位剂型的制剂并不意味着该剂型每天给药一次

或每个治疗过程给药一次,或者单位剂型包含一次给药的全部剂量。这样的剂型可以每天给药一次、两次、三次或更多次,并且尽管不明确排除单次给药,其可以在治疗过程中给予多于一次。此外,多个单位剂型可以基本上同时给药以实现预期的全剂量(例如,患者可以吞咽两个或更多个片剂以达到完整剂量)。本领域技术人员将认识到,所述制剂并没有具体考虑整个治疗过程,而这样的决策留给治疗领域的技术人员而不是制剂领域的技术人员。

[0085] 制备方法

[0086] 开发L-鸟氨酸苯乙酸酯的口服制剂的主要挑战包括高剂量的API(例如约20g/天);高API溶解度;短的API半衰期(例如,苯乙酸具有约90分钟的短半衰期);味道/气味掩蔽、适口性和耐醇性。特别地,由于API的快速溶解,L-鸟氨酸苯乙酸盐的高溶解度使得控释制剂非常具有挑战性。在包衣内部形成极高的渗透压,并且如果包衣膜的强度不足以承受该力,则会使其破裂。

[0087] 如本文所述,本申请的实施方案涉及多颗粒控释口服制剂体系用于解决一些或全部主要挑战的用途。所述体系包括芯和一个或多个在所述芯上的包衣层。

[0088] 芯组合物和方法

[0089] 芯包含API——L-鸟氨酸苯乙酸盐和一种或多种赋形剂。在一些实施方案中,将L-鸟氨酸苯乙酸盐与芯赋形剂混合以形成颗粒。在一些其他实施方案中,将L-鸟氨酸苯乙酸盐作为层(例如通过喷雾成层)施加到惰性芯(仅由赋形剂组成)上。在一些其他实施方案中,L-鸟氨酸苯乙酸盐与颗粒形式的离子交换树脂结合。

[0090] 造粒方法包括在流化床或高剪切造粒机中将L-鸟氨酸苯乙酸盐与赋形剂结合的步骤。该方法产生粗糙、多孔、不规则形状的颗粒。Glatt专门造粒技术的使用改善了标准造粒方法,从而形成高载药量的均匀球形颗粒。

[0091] 或者,可以使用挤出滚圆方法,其包括以下步骤:将L-鸟氨酸苯乙酸盐和赋形剂结合以制备塑性团块,挤出,将挤出物滚圆。该方法产生有点球形的颗粒。

[0092] 喷雾成层法包括通过流化床涂布操作在惰性球形芯上形成一层L-鸟氨酸苯乙酸盐的步骤。该方法产生球形颗粒。在一些实施方案中,首先将L-鸟氨酸苯乙酸盐溶解于任选地包含亲水性聚合物的溶剂中以形成L-鸟氨酸苯乙酸盐涂布溶液。然后,将这种涂布溶液喷雾在惰性芯上。亲水性聚合物的非限制性实例包括选自以下的化合物:丙烯酸或甲基丙烯酸聚合物或共聚物、烷基乙烯基聚合物、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、多糖、糊精、果胶、淀粉和衍生物、天然或合成树胶。在一个实施方案中,亲水性聚合物为羟丙基甲基纤维素(HPMC)。本文所述的惰性芯的非限制性实例包括微晶纤维素球,例如购自Asahi-Kasei的Celphere™和糖/淀粉球,例如购自Colorcon的**SUGLETS®**。

[0093] 熔融-喷雾-凝结方法包括将L-鸟氨酸苯乙酸盐嵌入熔融蜡状基质中;喷雾并冷却以产生球形颗粒的步骤。

[0094] 在一些实施方案中,由标准造粒方法生产的颗粒可能不是用于包衣的适当底物。造粒产生的颗粒固有地是具有粗糙表面的多孔、不规则形状的颗粒。在这些情况下,可使用诸如喷雾成层和挤出滚圆等方法来提供更均匀的芯颗粒。参见图1A和1B。图1B示出了包衣厚度在122 μm 和126 μm 之间的最终颗粒。

[0095] 图2示出了各种包衣的乙基纤维素挤出物的苯乙酸根的溶出分布。具体而言,“% l.c.”是指标示量(label claim)的百分比。它是在溶出容器中在给定时间时溶解的总剂量

的百分比。溶出测试如USP, General Chapter 711中所述施用装置2浆法进行。图2示出了具有不同包衣程度(CL)百分比——15%CL、25%CL、30%CL和35%CL挤出物——的四种不同包衣挤出物的溶出分布。溶出分布表明,使用的包衣的百分比越高,释放速率越慢。这些体外数据表明BID剂量分布是可行的。

[0096] 包衣组合物和方法

[0097] 如本文所述,多颗粒控释口服制剂体系包括一个或多个在芯上的包衣层。在一些实施方案中,包衣组合物包含纤维素衍生物,例如乙基纤维素以提供控释。或者,还可以在分散体或溶剂型(solvent based)中使用聚甲基丙烯酸酯(Eudragits)。可在本申请中使用的其他聚合物包括,但不限于,烷基纤维素、羟烷基纤维素、羧烷基纤维素、乙酸钠纤维素、烷基乙烯基聚合物、丙烯酸聚合物或共聚物、聚乙烯吡咯烷、聚乙酸乙烯酯、聚甲基丙烯酸酯、天然或合成树胶。

[0098] 在一些实施方案中,水基包衣制剂可能是有问题的。由于L-鸟氨酸的高水溶性导致API在包衣过程中溶解在包衣中,从而有效地增加包衣的孔隙率。溶剂型包衣是一种很好的替代方法。

[0099] 包衣层可以通过各种方法施加到芯上。流化床包衣方法包括以下步骤:使颗粒在空气流中再循环;将包衣剂喷雾到颗粒上以逐渐形成包衣。喷雾步骤可通过顶部喷雾、底部喷雾、切向喷雾等进行。或者,可通过Wurster包衣方法将包衣层施加在芯上。Wurster包衣方法是底部喷雾流化床包衣的变形,并广泛用于制药应用中。

[0100] 在一些实施方案中,可以使用两个或更多个包衣层。多包衣层可包括密封包衣、控制包衣和/或肠溶包衣。附加包衣可以增加或增进产品性质,例如改善耐醇性。例如,肠溶包衣可包含例如丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物(**Eudragit®**)或共聚物,或纤维素衍生物,如乙酰邻苯二甲酸纤维素。

[0101] 可能影响最终产品性质的其他因素包括,但不限于,包衣厚度、增塑剂类型和浓度、成孔剂或其他添加剂和工艺变量(喷雾速率、干燥时间、温度等)。在一些实施方案中,平均包衣厚度为约10 μm 至约500 μm 、约25 μm 至约250 μm 或约50 μm 至约125 μm 。

[0102] 在一些实施方案中,控释口服制剂可通过将L-鸟氨酸苯乙酸盐颗粒与不同包衣结合来制备。这有利于调节最终控释制剂的药代动力学特性以实现期望的持续暴露。

[0103] 可以用作其药学上可接受的载体或赋形剂的物质的一些实例为糖,如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;固体润滑剂,如硬脂酸和硬脂酸镁;硫酸钙;植物油,如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油;多元醇如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;海藻酸;乳化剂,如TWEENS;润湿剂,如十二烷基硫酸钠;着色剂;调味剂;压片剂、稳定剂;抗氧化剂;防腐剂;无热原水;等渗盐水;以及磷酸盐缓冲溶液。

[0104] 口服制剂片剂赋形剂或载体的非限制性实例包含常规的药学上相容的佐剂作为惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素;粘合剂如淀粉、明胶和蔗糖;崩解剂如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素;润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。可使用助流剂如二氧化硅来改善粉末混合物的流动特性。可加入着色剂如FD&C染料以改善外观。甜味剂和调味剂如阿斯巴甜、糖精、薄荷醇、薄荷和水果风味剂是咀嚼片剂的有用佐剂。胶囊剂通常包含一种或多种上文公开的固体稀释剂。

[0105] 在一些实施方案中,口服制剂也可以是丹剂或自由流动的粉剂的形式。特别地,可将丹剂或自由流动的粉剂进一步包装到用于口服给药的小袋中。在一些实施方案中,丸剂或自由流动的粉剂可与食物和/或饮料一起给予,以改善患者的顺应性和耐受性。例如,小袋中的丹剂或粉剂可以与饮料如果汁或水混合以形成悬浮液。或者,小袋中的丹剂或粉剂可与食物混合。优选地,颗粒的尺寸不是太颗粒状,使得不希望口服给药。适口的口服小袋制剂还可包含常规的药学上相容的佐剂、赋形剂或载体,包括本文所述的口服片剂制剂中常用的那些。

[0106] 在一些实施方案中,本文所述的口服制剂提供比先前预期的更低的剂量。例如,在临床研究发现,每天两次剂量为6mL(递送约1.02g/mL苯基丁酸酯)的 **RAVICTI**[®] (苯基丁酸甘油酯,苯乙酸根的预-前药(pre-prodrug))降低肝性脑病事件的发病率。本文所述的L-鸟氨酸苯乙酸盐的立即释放口服药物制剂和控释口服药物制剂二者均提供相似百分比的PAGN尿液排泄物,从而允许使用与 **RAVICTI**[®]或其他苯乙酸根制剂相比显著更低的API剂量。

[0107] 实施例

[0108] 提供以下实施例(包括实验和获得的结果)仅用于说明的目的,不应理解为限制本申请。

[0109] 实施例1——制备包衣控释制剂

[0110] 制备L-鸟氨酸苯乙酸盐的三种控释口服药物制剂(制剂3、5和6)。制剂3和6含糖球(“Suglets”),在其上将L-鸟氨酸苯乙酸盐和羟丙基甲基纤维素(HPMC)在水溶液中的混合物喷雾成层直至近似重量百分比为35%。干燥后,使用乙基纤维素(“ETHOCEL™”)溶于有机溶剂中的溶液进一步对这些喷雾成层的珠粒或丸粒进一步进行包衣。通过调整施加的乙基纤维素包衣的量,可以调整丸粒的释放特性以产生期望的释放分布。该分布可以在体外,例如通过溶出结果测量,也可以通过体内技术来评估,其中评估药物在血浆(或其他生物学位置,如尿液)中的药代动力学分布。配方3记载为25%包衣程度的珠粒,配方6记载为15%包衣程度的珠粒。赋形剂滑石也可添加到乙基纤维素中。

[0111] 制剂5的制备以与制剂3和6类似的方式开始,不同之处在于,使用Eudragit NM 30D的水分散体施加由该NM 30D聚合物组成的包衣来代替乙基纤维素包衣。Eudragit NM 30D是基于丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯的中性共聚物。包衣的量使得重量相对于药物成层珠粒的原始重量增加约70%。除了Eudragit聚合物之外,在包衣分散体中使用滑石以产生具有合适特性的产品。

[0112] 实施例2——在狗中的药代动力学研究

[0113] L-鸟氨酸苯乙酸盐的控释口服制剂的药代动力学研究在狗中进行。在研究中使用了两组(每组三只)6只狗。控释制剂(实施例1中所述的制剂3、5和6)以200mg/kg的剂量口服给予。L-鸟氨酸苯乙酸盐在水中的立即释放制剂以50mg/kg的剂量口服给予。分析物L-鸟氨酸和苯乙酸根代谢物苯乙酰谷氨酰胺(PAGN)和苯乙酸(PAA)的AUC和血浆C_{max}示于图3中。所有控释制剂产生相当的PAGN和ORN药代动力学,并且控释制剂关于PAA和PAGN的血浆C_{max}与AUC之比相等。

[0114] 收集动物模型中代谢物PAA的体内PK数据和代谢物PAGN的体内替代物PD数据并示

于图4和5中,其中三种控释制剂(制剂3、5和6)以200mg/kg的剂量给予,两种立即释放制剂分别以50mg/kg和200mg/kg的剂量给予。

[0115] 实施例3——制备包衣控释制剂的大丸粒

[0116] 按照实施例1中所述的类似步骤制备L-鸟氨酸苯乙酸盐的三种控释口服药物制剂(制剂A、B和C)。使用平均直径在500和600 μm 之间的糖球作为芯。然后,将L-鸟氨酸苯乙酸盐和羟丙基甲基纤维素(HPMC)在水溶液中的混合物喷雾成层到糖球上。在每种情况下,在形成层状芯丸粒中还使用赋形剂滑石。

[0117] 干燥后,将这些层状芯丸粒进一步用选自乙基纤维素或Eudragit NM 30D的缓释聚合物进行包衣。制剂A、B和C的组分汇总于下表1中。相对于丸粒的总重量,制剂A、B和C中的最终丸粒分别含有15%、30%或约41%的缓释包衣。最终大丸粒的平均直径在约650 μm 和950 μm 之间,例如约800 μm 。

表 1			
组分	分量 (g/剂)		
	制剂 A	制剂 B	制剂 C
药物成层的芯丸粒 (g)			
L-鸟氨酸苯乙酸盐	10.00	10.00	10.00
糖球 (500-600 μm)	17.57	17.57	17.57
滑石	0.50	0.50	0.50
羟丙基甲基纤维素	0.50	0.50	0.50
总(干重)芯丸粒	28.57	28.57	28.57
缓释包衣 (g)			
乙基纤维素	4.54	11.02	NA
癸二酸二丁酯	0.50	1.22	NA
Eudragit NM 30D	NA	NA	11.42
滑石	NA	NA	8.57
每单位剂量的总干重	33.6	40.8	48.6

[0120] 实施例4——制备包衣控释制剂的小丸粒

[0121] 按照实施例1中所述的类似步骤,进行L-鸟氨酸苯乙酸盐的两种控释口服药物制剂(制剂D和E)的大规模制备。首先,通过将0.765kg HPMC溶解在27.4kg水中来制备HPMC溶液。然后,将15.2kg L-鸟氨酸苯乙酸盐溶解在该HPMC水溶液中。然后将0.765kg滑石悬浮在该混合物中。将所得L-鸟氨酸苯乙酸盐涂布悬浮液使用流化床涂布法喷雾到5kg平均直径在100 μm 和200 μm 之间的微晶纤维素球上以形成芯丸粒。最终的芯丸粒包含约70%(重量/重量)的L-鸟氨酸苯乙酸盐。有趣的是,在喷雾过程中,观察到结晶形式的L-鸟氨酸苯乙酸盐

从L-鸟氨酸苯乙酸盐涂布悬浮液中沉淀出来。沉淀物的结晶结构通过X射线粉末衍射(XRPD)分析进行测定,结果证实其为先前在PCT公开号W02010/115055 A1中报道的形式II。

[0122] 为了制备制剂D,将乙基纤维素包衣施加至聚合物重量增加为80%(重量/重量)。例如,如果一批芯丸粒重1000g,则将800g乙基纤维素喷雾到芯丸粒上。为了制备制剂E,将Eudragit NM 30D包衣施加至聚合物重量增加为185%(重量/重量)。例如,如果一批芯丸粒重1000g,则将1850g Eudragit NM 30D喷雾到芯丸粒上。制备两批制剂D小丸粒。

[0123] 制剂D和E的组分汇总于下表2中。最终小丸粒的平均直径在约300 μm 和约600 μm 之间,例如,对于制剂D的丸粒,在约300 μm 和约425 μm 之间,而对于制剂E的丸粒,在425 μm 和约500 μm 之间。

表 2		
组分	制剂 D	制剂 E
芯丸粒 (g)		
L-鸟氨酸苯乙酸盐	10	10
微晶纤维素球 (Celphere CP102, 100-200	3.3	3.3
μm)		
滑石	0.5	0.5
羟丙基甲基纤维素 (E5)	0.5	0.5
总 (干重) 芯丸粒	14.3 g	14.3 g
缓释丸粒 (g)		
乙基纤维素 (80%的聚合物重量增加)	11.4	NA
癸二酸二丁酯	1.3	NA
Eudragit NM 30 D (185%的聚合物重量增加)	NA	26.5
滑石	NA	19.9
总 (干重) 包衣丸粒	27 g	60.7 g

[0126] 图6A示出了配方D的两批小丸粒和配方A的大丸粒的溶出分布,所有这些丸粒都使用乙基纤维素来提供缓释。溶出测试如USP, General Chapter 711中所述使用装置2桨法(75rpm)在水中在37 $^{\circ}\text{C}$ 下进行。观察到,制剂D小丸粒中L-鸟氨酸苯乙酸盐的释放分布在2小时内为约18%至20%,在4小时内为约76%至78%,在6小时内为约91%至93%。相比之下,制剂A大丸粒中L-鸟氨酸苯乙酸盐的释放分布在2小时内为约27%,在4小时内为约54%,在6小时内为约68%。

[0127] 图6B示出了制剂E的小丸粒和制剂C的大丸粒的溶出分布,两种丸粒均使用

Eudragit NM 30D提供缓释。溶出测试如USP, General Chapter 711中所述使用装置2桨法(75rpm)在水中在37°C下进行。观察到,制剂E小丸粒中的L-鸟氨酸苯乙酸盐的释放分布在2小时内为约8%,在4小时内为约20%,在6小时内为约82%。相比之下,制剂C大丸粒中的L-鸟氨酸苯乙酸盐的释放分布在2小时内小于约5%,在4小时内为约32%,在6小时内为约58%。

[0128] 制剂D的小丸粒的扫描电子显微照片(SEM)图像以不同的量级示于图7A和7B中。制剂E的小丸粒的扫描电子显微照片(SEM)图像以不同的量级示于图7C和7D中。

[0129] 实施例5——在人体中的药代动力学研究

[0130] 进行开放性、五种治疗剂、五个周期单剂量交叉1期人类临床研究以评估与**RAVICTI®**(苯基丁酸甘油酯)——苯乙酸的前药相比,服用单剂量的L-鸟氨酸苯乙酸盐的三种缓释口服剂型之后苯乙酸和苯乙酰谷氨酰胺的药代动力学。该研究还比较了与单剂量的L-鸟氨酸苯乙酸盐的立即释放口服溶液相比,单剂量的L-鸟氨酸苯乙酸盐的三种缓释口服剂型的药代动力学和安全性。

[0131] 五种治疗剂如下所列:治疗剂A、B和C中的每一种指单口服剂量的10g制剂A、B和C(各自相当于约5g PAA);治疗剂D指单口服剂量的6mL**RAVICTI®**(相当于约5g PAA);治疗剂E指单口服剂量的5g L-鸟氨酸苯乙酸盐的立即释放制剂(相当于约2.5g PAA)。

[0132] 主要目标是评估与L-鸟氨酸苯乙酸盐的口服溶液和苯乙酸的前药(苯基丁酸甘油酯, **RAVICTI®**)相比,服用单口服剂量的L-鸟氨酸苯乙酸盐的三种缓释制剂之后,苯乙酸(有效的氨清除剂)、鸟氨酸和苯乙酰谷氨酰胺(负责清除氨的最终产物)在健康人类受试者中的血浆分布和药代动力学。次要目标是确定三种缓释制剂在健康受试者中的安全性、耐受性和适口性。

[0133] 招募合格的男性或女性成人健康受试者,首先以使用平衡的4×4拉丁方设计的交叉方式在4个给药周期内接受四种治疗剂(治疗剂A-D),其中在治疗剂之间有至少7天的清除间隔,然后在最少7天的清除间隔后在第五(最后一个)给药周期内,所有受试者接受治疗剂E。在每个给药周期给药之后,受试者进行连续的血液和尿液采样直到给药后24小时以进行PK评估。

[0134] PK评估

[0135] 在给予治疗剂A、B、C或D(OCR-002或**RAVICTI®**的ER制剂)的给药周期中,在以下时间点采集静脉血液样品(各5mL):在即将给药前(在15分钟内),然后在给药后0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、16、20和24小时。在给予L-鸟氨酸苯乙酸盐的立即释放制剂的给药周期(周期5)中,在以下时间点采集静脉血液样品(各5mL):在即将给药前(在15分钟内),然后在给药后0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、10和12小时。

[0136] 此外,在以下时段采集尿液样品:给药前1小时内(个别取样),然后在给药后0-4、4-8、8-12和12-24小时的区间内累积。在血液采集1小时内通过离心分离血浆样品并储存在大约-80°C下直至进行分析。测量并记录每个采集区间的总尿量,并将尿的等分试样储存在大约-80°C下直至进行分析。

[0137] 生物分析方法

[0138] 血浆样品的苯乙酸(PAA)、苯乙酰谷氨酰胺(PAGN)和鸟氨酸(ORN)的浓度使用经验

证的LC-MS/MS方法进行分析。所有尿液样品的PAGN浓度使用经验证的LC-MS/MS方法进行分析。

[0139] 终点

[0140] 药代动力学：服用单口服剂量的各研究药物之后苯乙酸根、鸟氨酸和苯乙酰谷氨酰胺的血浆浓度相对时间的分布通过非房室PK方法进行分析。测定的药代动力学参数包括 C_{max} 、 t_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{12} 和 $t_{1/2}$ 。还测定了在每个采集区间和整个24小时区间内在尿中排泄的PAGN的量以及作为PAGN在尿中排泄的PAA剂量的百分比。

[0141] 图8和图9分别示出了该1期研究的PAA和PAGN的平均血浆分布。图8示出与立即释放溶液和苯基丁酸甘油酯相比，给予单口服剂量的控释制剂后平均血浆PAA浓度相对时间的曲线。图9示出与立即释放溶液和苯基丁酸甘油酯相比，给予单口服剂量的控释制剂后平均血浆PAGN浓度相对时间的曲线。

[0142] 三种缓释制剂的血浆PAA的平均最大浓度(C_{max})为约50至90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，其出现在给药后4至9小时内的不同时间点。作为比较，**RAVICTI**[®]在给药后4至6小时产生约10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均血浆PAA C_{max} 。服用单口服剂量的6mL **RAVICTI**[®]之后的血浆PAA数据与公布的在健康受试者中的数据一致。此外，L-鸟氨酸苯乙酸盐的缓释制剂的PAA暴露显示出比**RAVICTI**[®]更低的受试者间差异。

[0143] PAGN(氨清除的最终产物)的血浆分布也示出与PAA分布类似的模式。L-鸟氨酸苯乙酸盐的三种缓释制剂的血浆PAGN的平均 C_{max} 为约30至45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，其出现在给药后4至10小时内的不同时间点。作为比较，**RAVICTI**[®]在约5小时处产生约20至25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均血浆PAGN C_{max} 。这些数据也与公布的在健康受试者中的数据一致。

[0144] 24小时内PAGN的总尿排泄数据汇总于下表3中。治疗剂A至C的平均PAGN排泄量是相当的，各自在24小时内有约80%的PAA转化为PAGN排泄物。相比之下，在大约相同摩尔的PAA剂量下(在**RAVICTI**[®]的情况下，PAA由苯基丁酸甘油酯前药提供)，与治疗剂A至C相比，**RAVICTI**[®]治疗剂D仅显示出约40%的转化效率。出人意料地观察到，立即释放制剂治疗剂E也表现出约80%的转化效率，这在**RAVICTI**[®]方案中给予的PAA的约一半摩尔剂量下提供了类似的平均PAGN排泄量。

[0145] 表3

[0146]

治疗剂	统计	24 小时内排泄的 总 PAGN 量 (G)	24 小时内排泄的 PAA 等价物 (G)	24 小时内排泄的 PAA 剂量的百分比 (%)
A	N	12	12	12
	平均值	8.26	4.26	83.8
	中值	8.47	4.37	86.0
	%CV	14.7	14.7	14.7
B	N	12	12	12
	平均值	7.77	4.00	78.9
	中值	7.77	4.00	78.8
	%CV	10.7	10.7	10.8
C	N	12	12	12
	平均值	8.53	4.39	86.6
	中值	8.39	4.33	85.3
	%CV	11.3	11.3	11.3
D	N	12	12	12
	平均值	4.11	2.12	42.7
	中值	4.06	2.09	42.1
	%CV	24.9	24.9	24.9
E	N	12	12	12
	平均值	4.01	2.07	81.5
	中值	4.14	2.13	84.0
	%CV	15.2	15.1	15.1

[0147] 结论:控释和立即释放制剂在整个研究中具有良好的耐受性,没有观察到毒性或严重不良事件。结果显示所有三种缓释制剂的稳定的缓释模式,其中在给药后至少24小时内的所有时间点处,平均血浆PAA浓度超过**RAVICTI**[®] (苯基丁酸甘油酯)达到的浓度。此外,在大致相同摩尔的PAA剂量下,所有三种缓释剂型的平均血浆PAGN浓度和尿PAGN排泄均大于**RAVICTI**[®]。还证明L-鸟氨酸苯乙酸盐的立即释放制剂的尿PAGN排泄效率约为**RAVICTI**[®]的两倍。

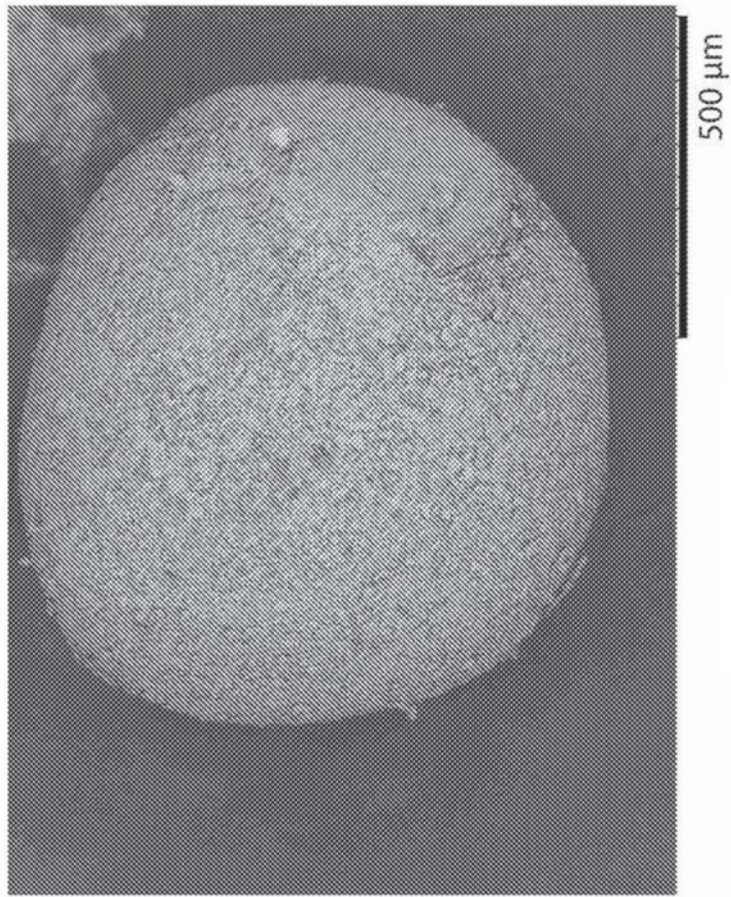


图1A

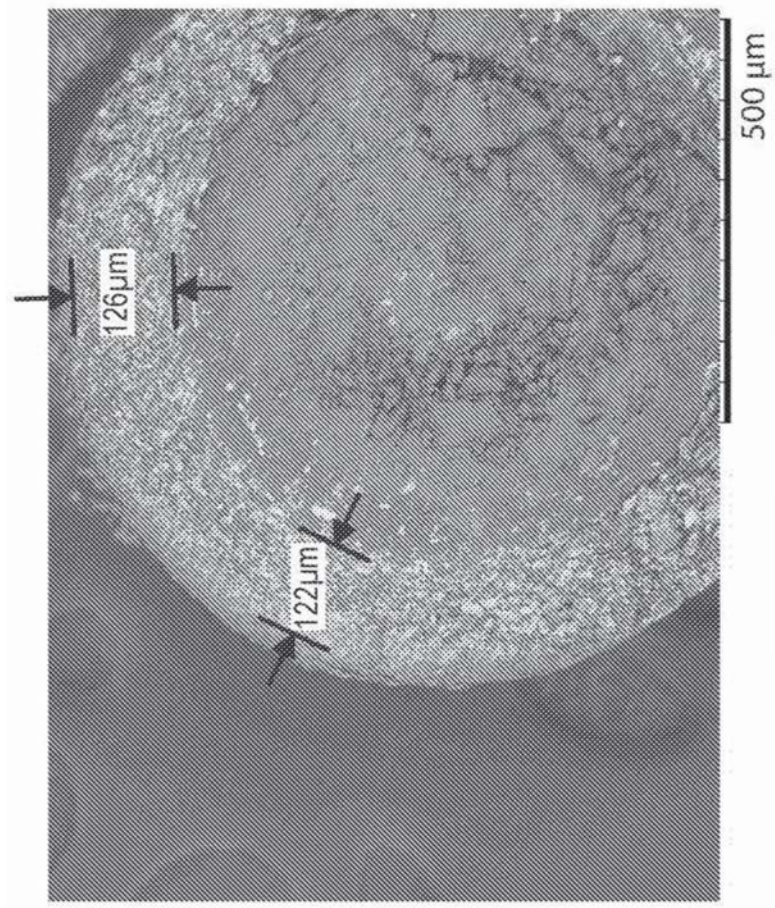


图1B

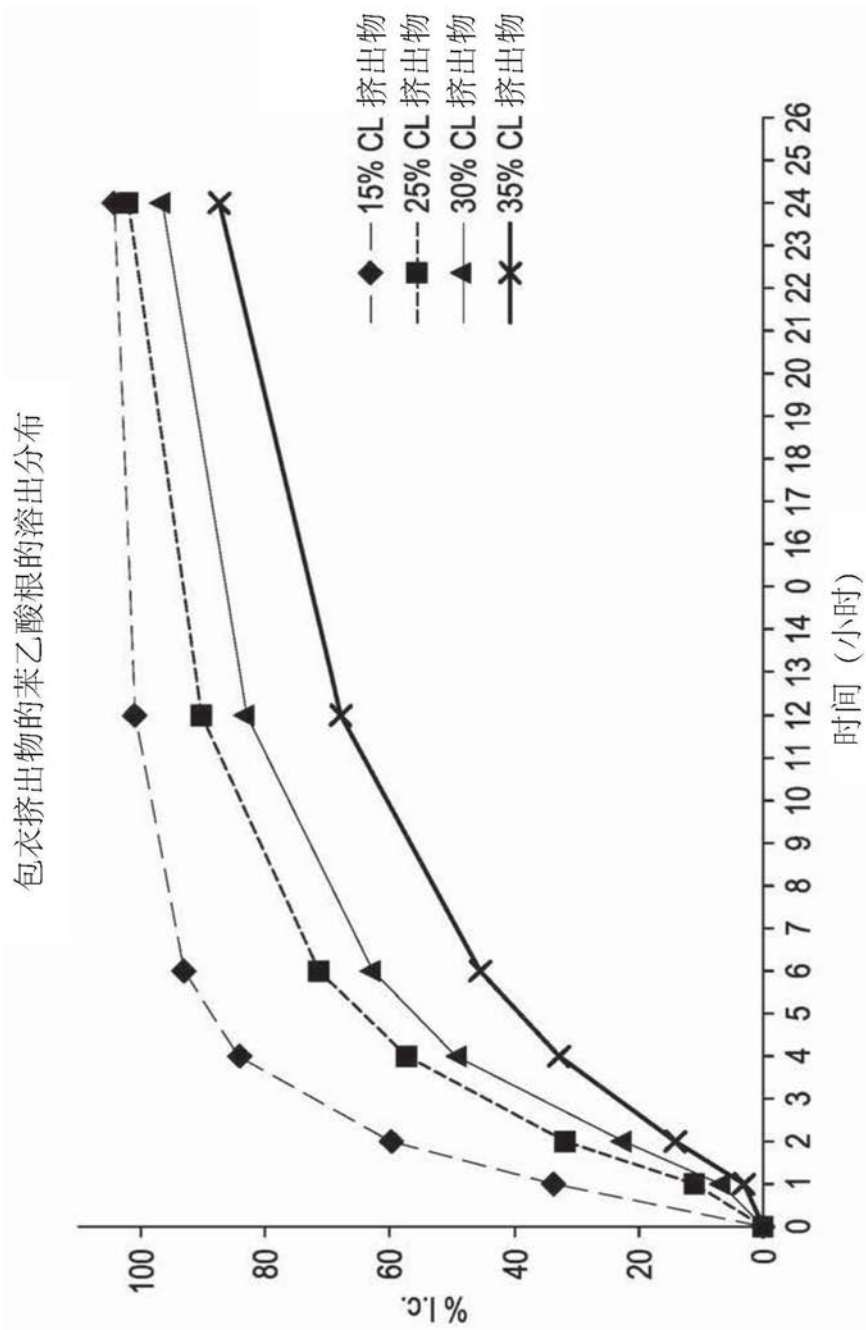


图2

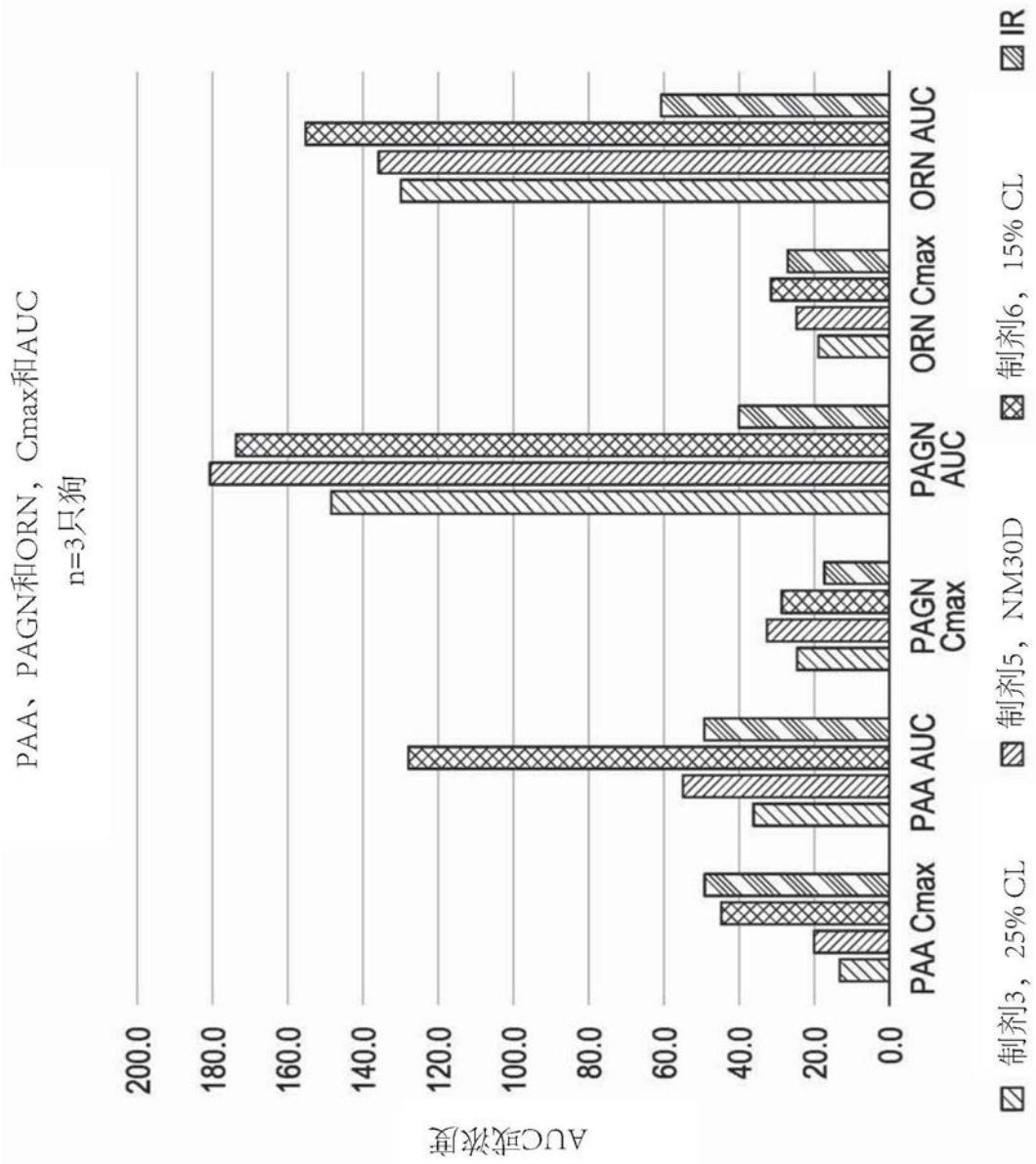


图3

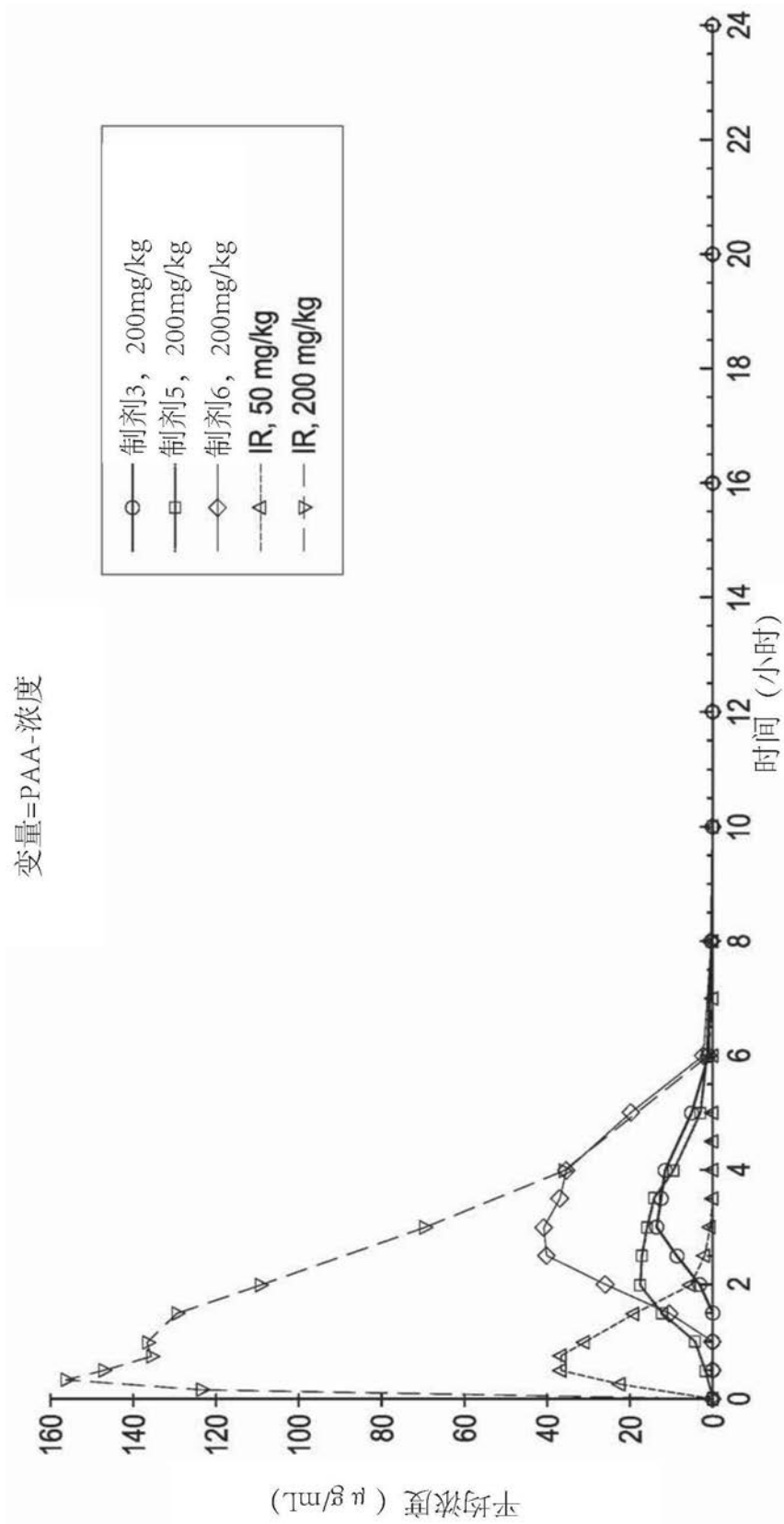


图4

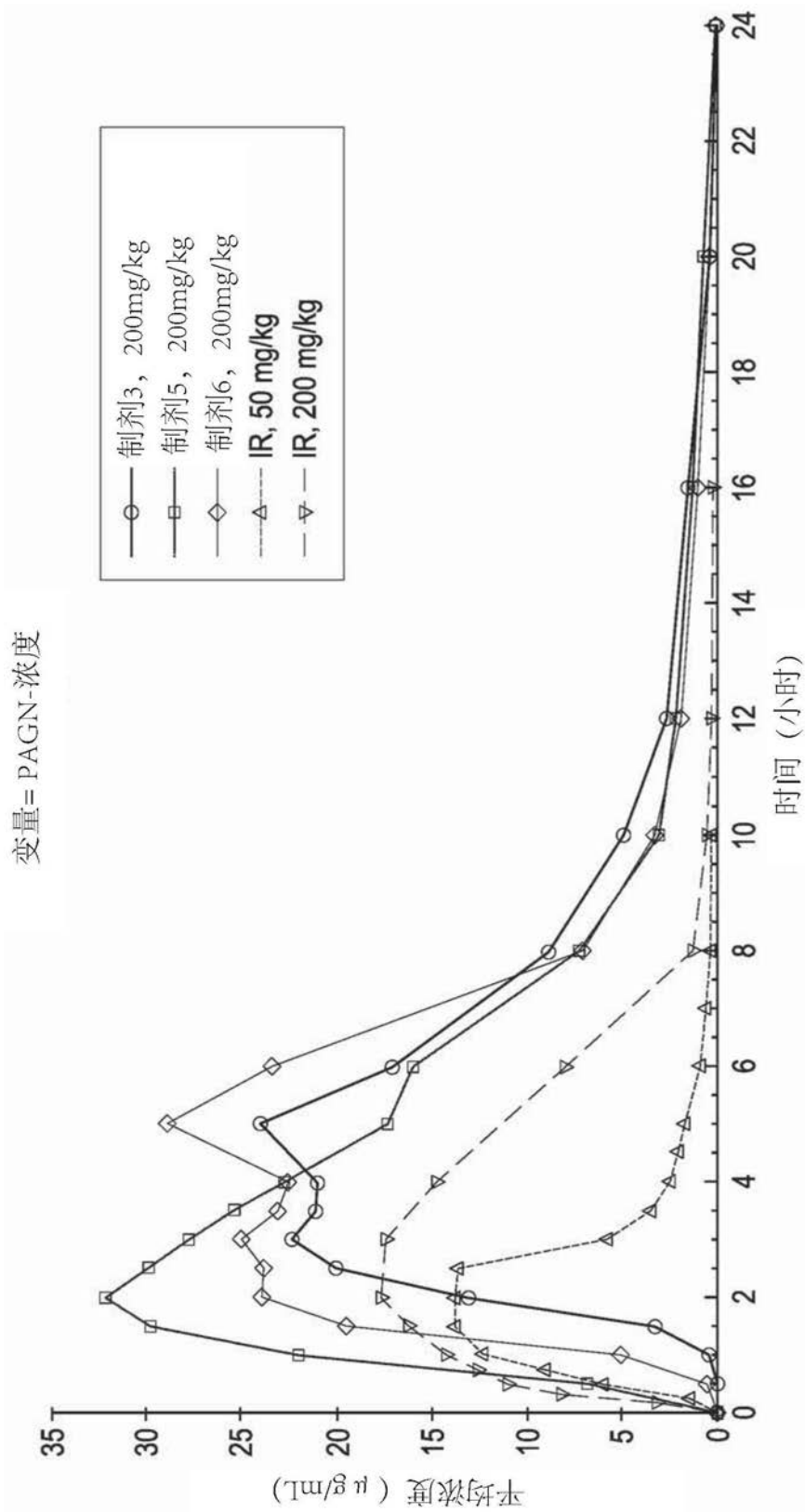


图5

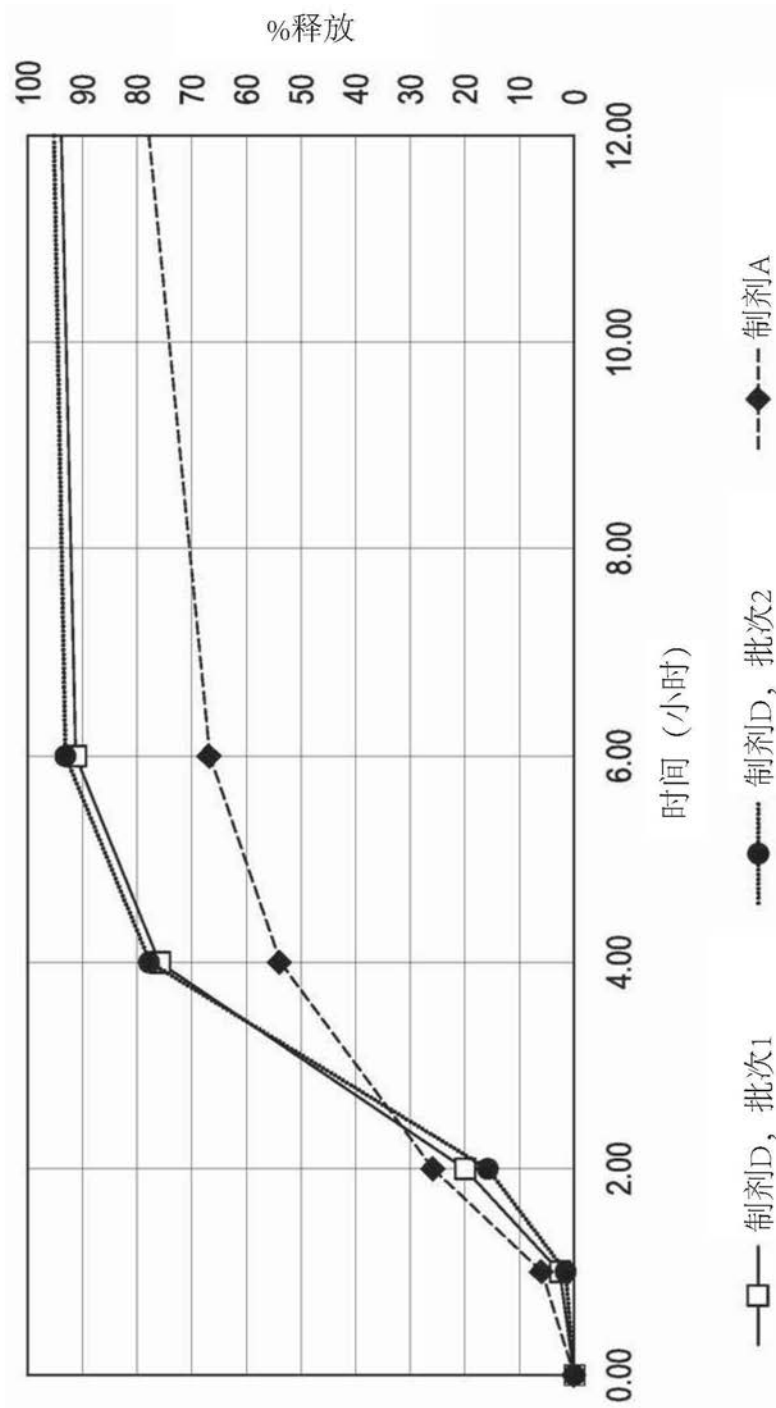


图6A

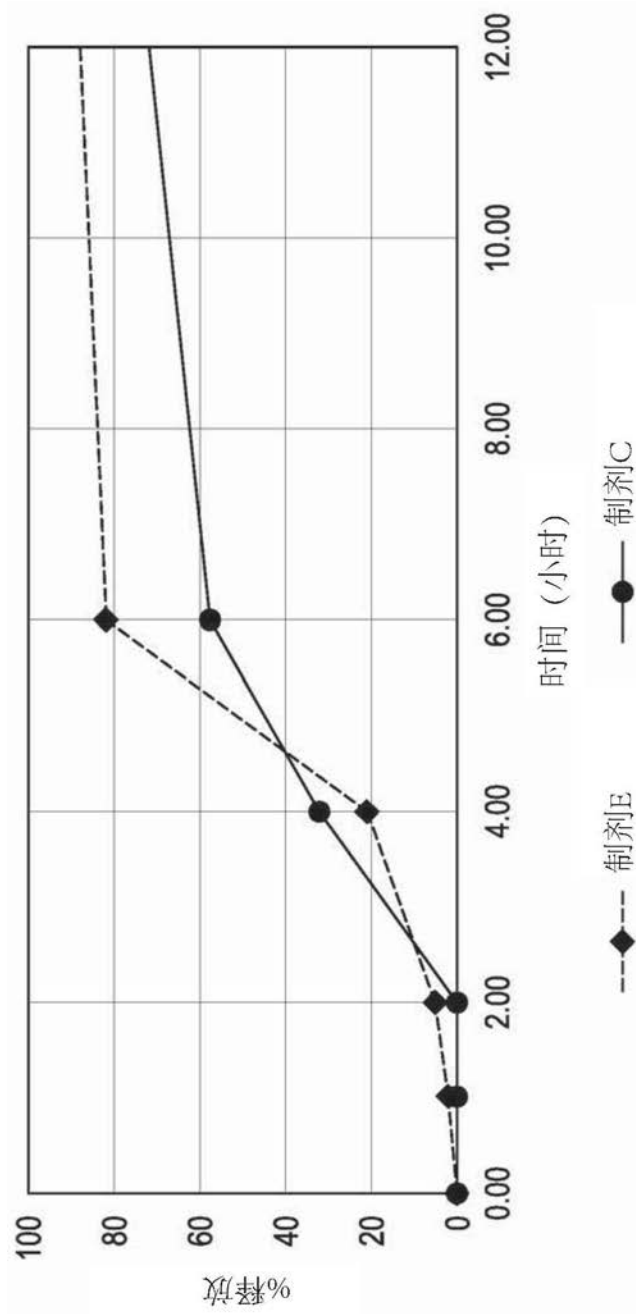


图6B

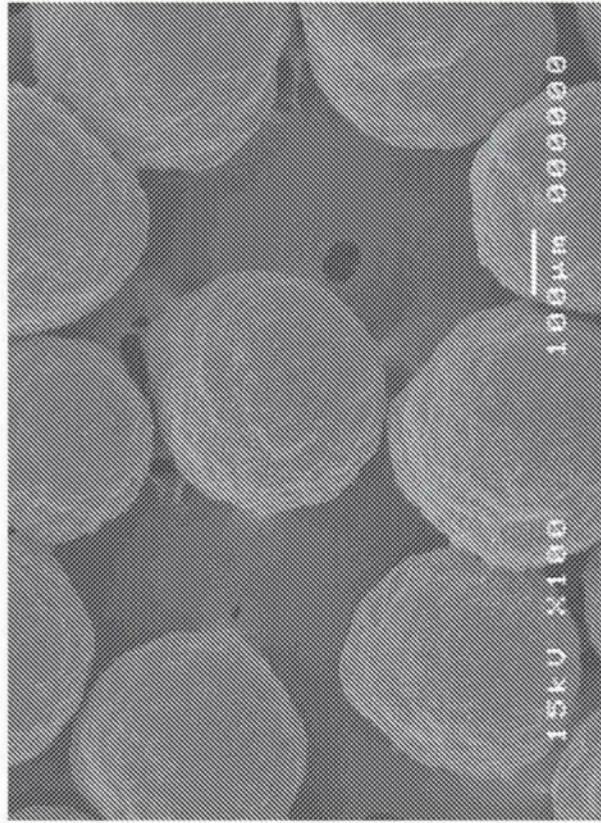


图7A

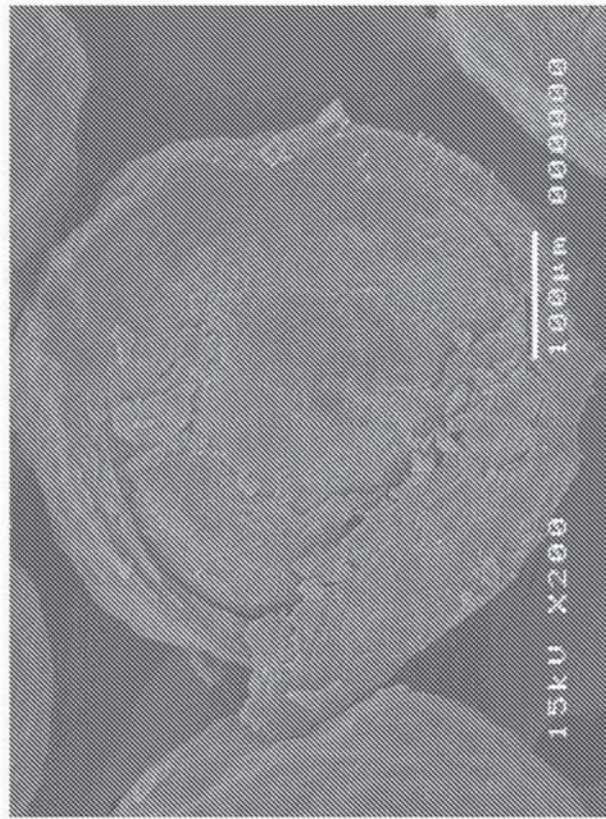


图7B

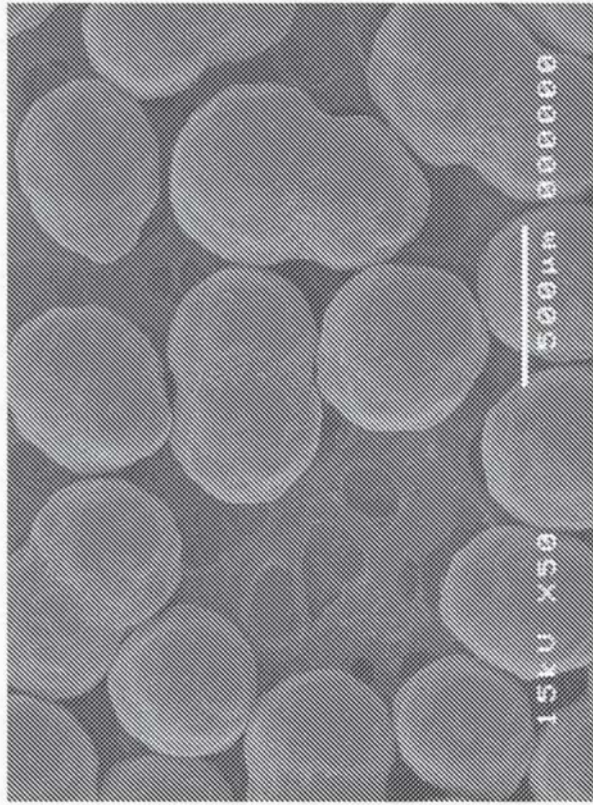


图7C

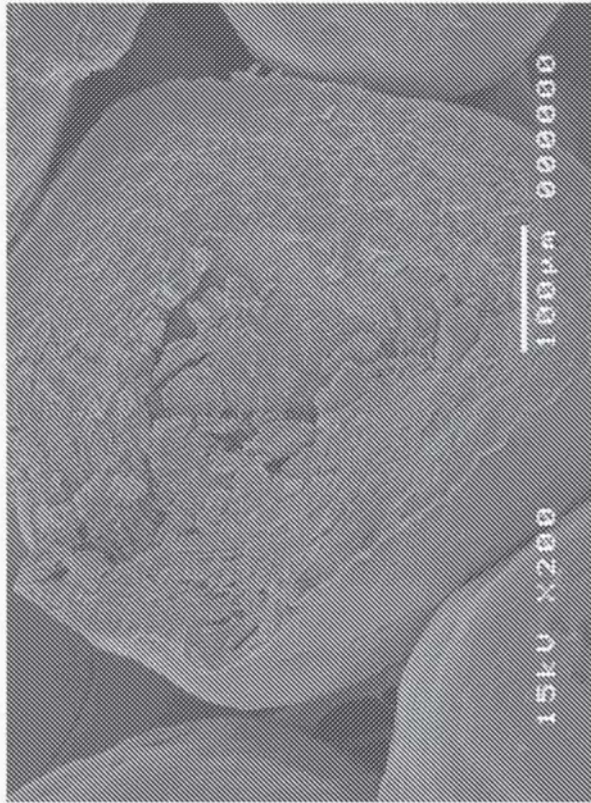


图7D

平均血浆PAA浓度相对时间的曲线

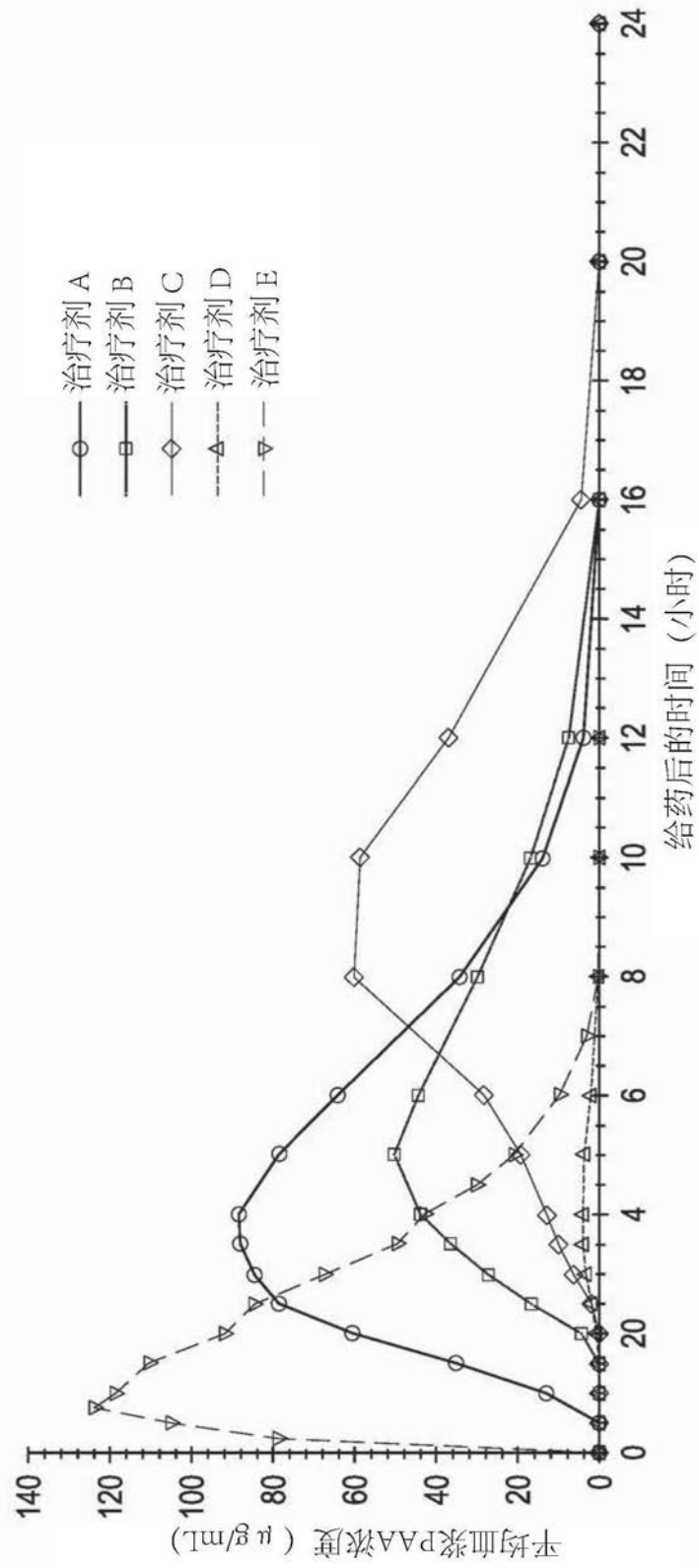


图8

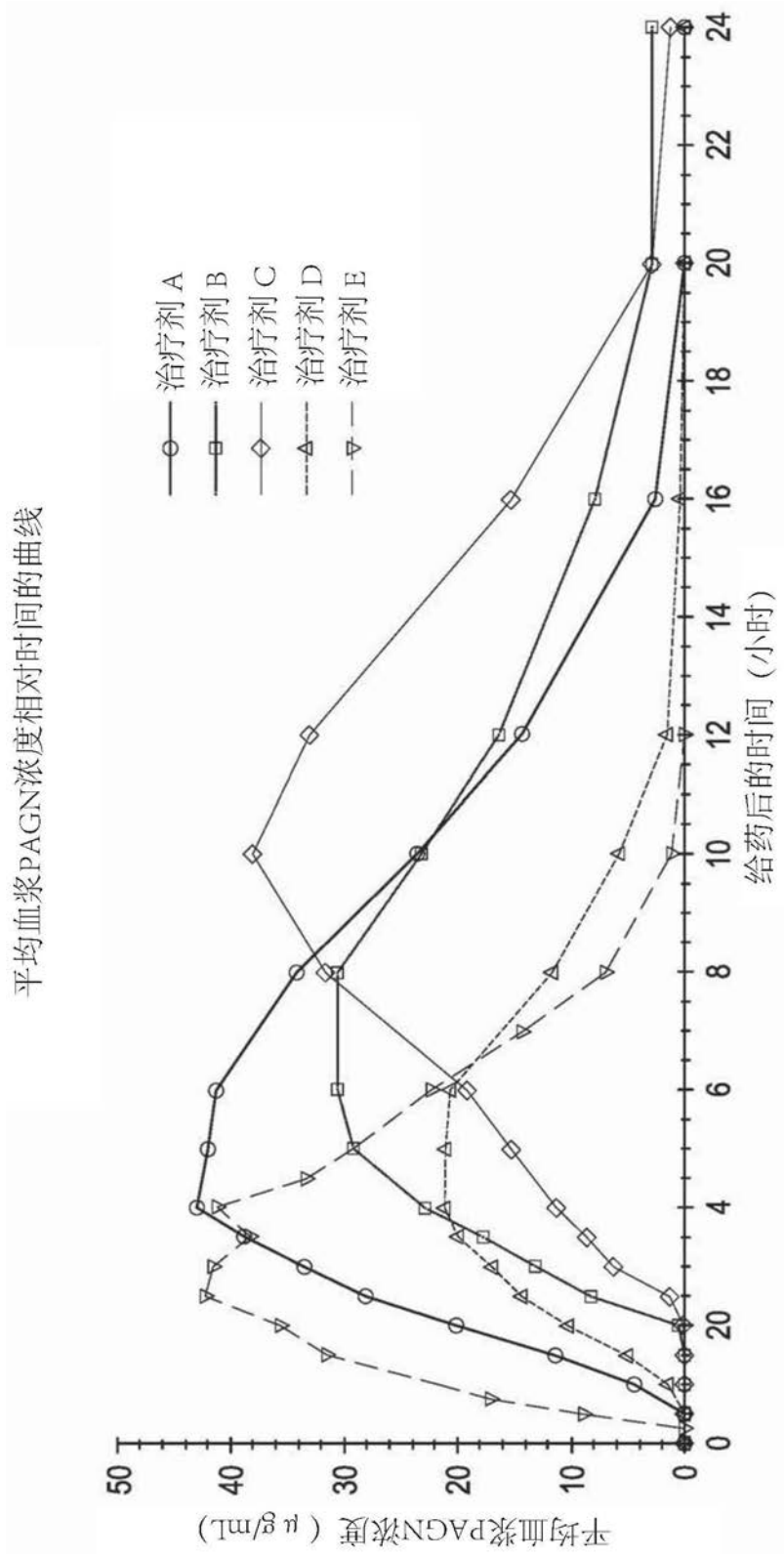


图9