



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113181158 A

(43) 申请公布日 2021. 07. 30

(21) 申请号 202110316004.0

A61K 9/14 (2006.01)

(22) 申请日 2014.11.14

A61K 9/16 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/08 (2006.01)

61/904,369 2013.11.14 US

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 21/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 3/00 (2006.01)

201480064471.7 2014.11.14

(71) 申请人 奥特吉尼克斯制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·克洛普 G·莫里斯

E·卡基斯 S·琼格勒斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 31/23 (2006.01)

A61K 31/22 (2006.01)

权利要求书1页 说明书23页 附图40页

(54) 发明名称

三酸甘油酯的固体组合物及其用途

(57) 摘要

本发明包括与一种或多种脂肪酸形成的三酸甘油酯,诸如三庚酸甘油酯和苯丁酸甘油酯的固体组合物及其治疗用途。所述固体组合物可通过喷雾干燥或其它方法来制备。



1. 一种固体组合物,其包含与一种或多种脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分以及固体物质;

其中所述活性成分具有大于95%的纯度且所述固体组合物包含至少约50重量%的所述三酸甘油酯。

2. 如权利要求1所述的固体组合物,其中所述一种或多种脂肪酸是选自由C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何组合组成的组的一种或多种奇碳数脂肪酸;且其中所述活性成分具有大于98%的纯度。

3. 如权利要求1所述的固体组合物,其中所述一种或多种脂肪酸是一种或多种苯基链烷酸和/或苯基链烯酸。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的固体组合物,其以所述组合物的重量计包含至少约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%或约90%的所述活性成分。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的固体组合物,其中所述固体物质包含固体载体。

6. 如前述权利要求中任一项所述的固体组合物,其中所述固体物质还包含一种或多种持续释放聚合物。

7. 一种包含多个固体粒子的固体组合物,每个粒子包含与一种或多种脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分吸附至固体物质上;

其中所述活性成分具有大于95%的纯度且所述固体组合物包含至少约50重量%的所述三酸甘油酯。

8. 一种治疗受试者的疾病、病症或病状的方法,其包括向所述受试者经口施用治疗有效量的如权利要求1至2中任一项所述的固体组合物,其中所述疾病、病症或病状选自以下中的任一种或多种:脂肪酸氧化障碍或不足;成人葡萄糖多聚体病;线粒体脂肪氧化缺陷(例如,与肉毒碱棕榈酰基转移酶I、肉毒碱棕榈酰基转移酶II、肉毒碱酰基肉毒碱移位酶、极长链酰基-CoA脱氢酶、三功能蛋白、长链羟基酰基-CoA脱氢酶、多酰基-CoA脱氢酶、短链酰基CoA脱氢酶、 α 葡萄糖苷酶、分支酶、脱支酶、肌磷酸化酶或磷酸果糖激酶相关);糖原贮积症(例如,II型糖原贮积症);1型葡萄糖转运体(GLUT1)缺乏综合征;和线粒体肌病。

9. 一种治疗受试者的疾病、病症或病状的方法,其包括向所述受试者经口施用治疗有效量的如权利要求1和3中任一项所述的固体组合物,其中所述疾病、病症或病状选自以下中的任一种或多种:尿素循环障碍(UCD)和肝性脑病(HE)。

10. 一种药物组合物,其包含与一种或多种奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分,其中所述活性成分具有大于98%的纯度且所述一种或多种奇碳数脂肪酸选自由C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何组合组成的组。

三酸甘油酯的固体组合物及其用途

[0001] 本申请是申请日为2014年11月14日、申请号为201480064471.7 (国际申请号为PCT/US2014/065693)、名称为“三酸甘油酯的固体组合物及其用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2013年11月14日提交的美国临时专利申请第61/904,369号的权益,其以引用方式整体并入本文中。

发明领域

[0004] 本发明涉及与一种或多种脂肪酸形成的三酸甘油酯,诸如三庚酸甘油酯和苯丁酸甘油酯的固体组合物及其治疗用途。

[0005] 发明背景

[0006] 目前三酸甘油酯药物(例如三庚酸甘油酯)的剂型是具有油稠度的液体。由于液体剂型的物理和生理学特性,存在与其相关的若干问题。首先,液体剂型(诸如油)由于与食物或饮品的溶混性低而难以施用。其次,油制剂难以处理、运载和分配。此外,在施用后,油组合物在胃中快速水解且释放,导致胃部不适、胃滞留和可能与胃泌素相关的胃痉挛和呕吐。另外,油制剂可通过重整油滴且导致类似矿物油的过度润滑而导致腹泻。在重复施用油时,一些患者经历导致呕吐和/或腹泻的胃应激。因此,油形式的耐受性可为一种剂量限制性毒性或导致副作用,且减少可施用的剂量将不利地影响对于脂肪酸氧化障碍或不足(FAOD)、成人葡萄糖多聚体病、线粒体脂肪氧化缺陷、糖原贮积症、线粒体肌病、1型葡萄糖转运体(GLUT1)缺乏综合征或其它相关疾病的疗效。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明尤其涉及一种固体组合物,其包含衍生自多元醇与一种或多种脂肪酸的酯作为活性成分以及固体物质。为给出酯的实例,根据本发明与一种或多种脂肪酸形成的三酸甘油酯适用。

[0009] 在一个方面,本发明提供一种固体组合物,其包含与一种或多种奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分以及固体物质;其中所述活性成分具有大于98%的纯度且所述一种或多种奇碳数脂肪酸选自C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何组合组成的组;且所述固体组合物包含至少约50重量%的所述三酸甘油酯。本发明还提供一种包含多个固体粒子的固体组合物,每个粒子包含与一种或多种奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分吸附至固体物质上;其中所述活性成分具有大于98%的纯度且所述一种或多种奇碳数脂肪酸选自C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何组合组成的组;且所述固体组合物包含至少约50重量%的所述三酸甘油酯。

[0010] 在另一个方面,本发明提供一种固体组合物,其包含与一种或多种苯基链烷酸和/或苯基链烯酸形成的三酸甘油酯作为活性成分以及固体物质;其中所述活性成分具有大于95%的纯度且所述固体组合物包含至少约50重量%的所述三酸甘油酯。本发明还提供一种包含多个固体粒子的固体组合物,每个粒子包含与一种或多种苯基链烷酸和/或苯基链烯

酸形成的三酸甘油酯作为活性成分吸附至固体物质上；其中所述活性成分具有大于95%的纯度且所述固体组合物包含至少约50重量%的所述三酸甘油酯。

[0011] 在一些实施方案中，固体组合物以组合物的重量计包含至少约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%或约90%的活性成分。

[0012] 在一些实施方案中，固体物质包括固体载体。固体载体可为气相二氧化硅。另外或可选地，固体载体可选自由 SiO_2 、 TiO_2 、 Al_2O_3 、沸石、Cab-O-Sil及其组合组成的组。

[0013] 固体物质可还包含一种或多种持续释放聚合物。

[0014] 在一些实施方案中，持续释放聚合物是成膜非水溶性聚合物。成膜非水溶性聚合物可选自由乙基纤维素、乙酸纤维素、丙酸纤维素（低、中或高分子量）、乙酸丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、三乙酸纤维素、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（丙烯酸十八酯）、聚（乙烯）、低密度聚（乙烯）、高密度聚（乙烯）、聚（丙烯）、聚（氧化乙烯）、聚（对苯二甲酸乙二酯）、聚（乙基异丁基醚）、聚（乙酸乙烯酯）、聚（氯乙烯）或聚氨酯、或其混合物组成的组。在一个实施方案中，成膜非水溶性聚合物是乙酸纤维素。

[0015] 在一些实施方案中，持续释放聚合物包含一种或多种pH依赖性聚合物。pH依赖性聚合物可选自由丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸丁二酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素（乙酸丁二酸羟丙基纤维素）、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯（PVAP）、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、藻酸酯和硬脂酸及其任何组合组成的组。

[0016] 在一些实施方案中，固体组合物以组合物的重量计包含约50%至约80%的活性成分、约10%至约30%的固体载体和约10%至约30%的持续释放聚合物。在一些实施方案中，活性成分、固体载体与持续释放聚合物的重量比为约2:1:1。

[0017] 根据本发明的固体组合物可以呈粉末形式。在一些实施方案中，粉末包含具有小于约10微米的平均直径的粒子。粒子可具有小于约9微米、小于约8微米、小于约7微米、小于约6微米、小于约5微米、小于约4微米、小于约3微米、小于约2微米、小于约1000nm、小于约900nm、小于约800nm、小于约700nm、小于约600nm、小于约500nm、小于约400nm、小于约300nm、小于约290nm、小于约280nm、小于约270nm、小于约260nm、小于约250nm、小于约240nm、小于约230nm、小于约220nm、小于约210nm、小于约200nm、小于约190nm、小于约180nm、小于约170nm、小于约160nm、小于约150nm、小于约140nm、小于约130nm、小于约120nm、小于约110nm、小于约100nm、小于约90nm、小于约80nm、小于约70nm、小于约60nm、小于约50nm、小于约40nm、小于约30nm、小于约20nm、小于约10nm、小于约9nm、小于约8nm、小于约7nm、小于约6nm或小于约5nm的平均直径。

[0018] 在一些实施方案中，固体物质具有至少 $20\text{m}^2/\text{g}$ 的表面积。

[0019] 在一些实施方案中，固体粒子是通过喷雾干燥包含与一种或多种奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分以及固体物质的喷雾悬浮液来形成。

[0020] 根据本发明的固体组合物可包括与七碳脂肪酸形成的三酸甘油酯。在一些实施方案中，固体组合物还包含与一种或多种选自C5、C9、C11、C13、C15及其任何组合组成的组

的奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯。

[0021] 在一些实施方案中,三酸甘油酯是包含大于约98%纯的三庚酸甘油酯作为活性成分的三庚酸甘油酯油。三庚酸甘油酯油可包含小于1%w/w的非C7三酸甘油酯或非C7三酸甘油酯的组合。

[0022] 根据本发明的固体组合物可另外包括药学上可接受的赋形剂。

[0023] 在一些实施方案中,固体组合物包括在封装于密封容器中时在约60%相对湿度下暴露于约25℃下约四周后具有大于97%的纯度的活性成分。在一些实施方案中,固体组合物在封装于密封容器中时在约60%相对湿度下暴露于约25℃下约四周后具有不超过1.0重量%的水含量。在一些实施方案中,固体组合物包括在封装于密封容器中时在约60%相对湿度下暴露于约25℃下约四周后具有大于98%的纯度的活性成分。在一些实施方案中,固体组合物在封装于密封容器中时在约60%相对湿度下暴露于约25℃下约四周后具有不超过0.5重量%的水含量。在一些实施方案中,固体组合物包括在封装于密封容器中时在约60%相对湿度下暴露于约25℃下约四周后具有大于99%的纯度的活性成分。在一些实施方案中,固体组合物在封装于密封容器中时在约60%相对湿度下暴露于约25℃下约四周后具有不超过0.35重量%的水含量。

[0024] 在一些实施方案中,固体组合物包括在封装于密封容器中时在约75%相对湿度下暴露于约40℃下约四周后具有大于97%的纯度的活性成分。在一些实施方案中,固体组合物在封装于密封容器中时在约75%相对湿度下暴露于约40℃下约四周后具有不超过1.0重量%的水含量。在一些实施方案中,固体组合物包括在封装于密封容器中时在约75%相对湿度下暴露于约40℃下约四周后具有大于98%的纯度的活性成分。在一些实施方案中,固体组合物在封装于密封容器中时在约75%相对湿度下暴露于约40℃下约四周后具有不超过0.5重量%的水含量。在一些实施方案中,固体组合物包括在封装于密封容器中时在约75%相对湿度下暴露于约40℃下约四周后具有大于99%的纯度的活性成分。在一些实施方案中,固体组合物在封装于密封容器中时在约75%相对湿度下暴露于约40℃下约四周后具有不超过0.45重量%的水含量。

[0025] 本发明提供一种治疗受试者的疾病、病症或病状的方法,其包括向受试者经口施用治疗有效量的根据本发明的固体组合物,其中所述疾病、病症或病状选自以下中的任一种或多种:脂肪酸氧化障碍或不足;成人葡萄糖多聚体病;线粒体脂肪氧化缺陷(例如,与肉毒碱棕榈酰基转移酶I、肉毒碱棕榈酰基转移酶II、肉毒碱酰基肉毒碱移位酶、极长链酰基-CoA脱氢酶、三功能蛋白、长链羟基酰基-CoA脱氢酶、多酰基-CoA脱氢酶、短链酰基CoA脱氢酶、 α 葡萄糖苷酶、分支酶、脱支酶、肌磷酸化酶或磷酸果糖激酶相关);糖原贮积症(例如,II型糖原贮积症);1型葡萄糖转运体(GLUT1)缺乏综合征;和线粒体肌病。

[0026] 还提供一种治疗受试者的疾病、病症或病状的方法,其包括向受试者经口施用治疗有效量的根据本发明的固体组合物,其中所述疾病、病症或病状选自以下中的任一种或多种:尿素循环障碍(UCD)和肝性脑病(HE)。

[0027] 在一些实施方案中,固体组合物是与食物、饮品或可食用的组合物共同施用。

[0028] 附图简述

[0029] 图1是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后,三庚酸甘油酯与庚酸酯代谢物的药物动力学(PK)概况。

[0030] 图2是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-ER后,三庚酸甘油酯与庚酸酯代谢物的PK概况。

[0031] 图3是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后,三庚酸甘油酯与庚酸酯代谢物的PK概况。

[0032] 图4是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,直至48小时(左侧)或8小时(右侧)的庚酸酯代谢物PK概况。

[0033] 图5是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-ER后,B-羟基丁酸(C4-OH)与B-羟基戊酸(C5-OH)代谢物的PK概况。

[0034] 图6是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后,B-羟基丁酸(C4-OH)与B-羟基戊酸(C5-OH)代谢物的PK概况。

[0035] 图7是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后,B-羟基丁酸(C4-OH)与B-羟基戊酸(C5-OH)代谢物的PK概况。

[0036] 图8是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,直至48小时(左侧)或8小时(右侧)的B-羟基丁酸(C4-OH)代谢物的PK概况。

[0037] 图9是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,直至48小时(左侧)或8小时(右侧)的B-羟基戊酸(C5-OH)代谢物的PK概况。

[0038] 图10是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-ER后,天冬氨酸酯代谢物的PK概况。

[0039] 图11是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后,天冬氨酸酯代谢物的PK概况。

[0040] 图12是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后,天冬氨酸酯代谢物的PK概况。

[0041] 图13是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-ER后,谷氨酸酯代谢物的PK概况。

[0042] 图14是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后,谷氨酸酯代谢物的PK概况。

[0043] 图15是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后,谷氨酸酯代谢物的PK概况。

[0044] 图16是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-ER后,庚二酸、3-羟基丙酸酯和丙酰甘氨酸代谢物的PK概况。

[0045] 图17是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后,庚二酸、3-羟基丙酸酯和丙酰甘氨酸代谢物的PK概况。

[0046] 图18是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后,庚二酸、3-羟基丙酸酯和丙酰甘氨酸代谢物的PK概况。

[0047] 图19是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-ER后的平均能量和另类代谢物概况。

[0048] 图20是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后的平均能量和另类代谢物概况。

[0049] 图21是在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后的平均能量和

另类代谢物概况。

[0050] 图22是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后,庚酸代谢物的PK概况。

[0051] 图23是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,C4-羟基代谢物的PK概况。

[0052] 图24是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,C5-羟基代谢物的PK概况。

[0053] 图25是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,天冬氨酸代谢物的PK概况。

[0054] 图26是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,谷氨酸代谢物的PK概况。

[0055] 图27是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,庚二酸代谢物的PK概况。

[0056] 图28是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,3-羟基丙酸酯代谢物的PK概况。

[0057] 图29是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,丙酰甘氨酸代谢物的PK概况。

[0058] 图30是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后的所有代谢物PK概况的总和。

[0059] 图31是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,C4-羟基代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0060] 图32是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,C5-羟基代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0061] 图33是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,庚酸代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0062] 图34是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,庚二酸代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0063] 图35是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,戊二酸代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0064] 图36是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,天冬氨酸代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0065] 图37是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,谷氨酸代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0066] 图38是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,丙氨酸代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0067] 图39是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,3-羟基丙酸酯代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0068] 图40是在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,丙酰甘氨酸代谢物的PK概况(相对于油给药的倍数改变)。

[0069] 发明详述

[0070] 根据本发明的固体组合物包含衍生自多元醇与一种或多种脂肪酸的酯作为活性成分以及固体物质。术语“多元醇”表示含有两个或两个以上羟基的醇。多元醇的实例包括(但不限于)二醇(例如,乙二醇、丙二醇和间苯二酚)、三醇(例如甘油和乙烷-1,1,2-三醇)、四醇(例如,季戊四醇)和糖醇(例如,麦芽糖醇、山梨糖醇、木糖醇和赤藓糖醇)。在一个实施方案中,多元醇是甘油。

[0071] 在一个实施方案中,本发明的固体组合物尤其适用作具有改善的物理特性和生理学特性的医药制剂。在一个实施方案中,固体组合物因其易于与食物、饮品或其它可食用的组合物溶混而更易于施用。在另一个实施方案中,诸如粉末或颗粒剂型的固体组合物在规律日常使用期间或在旅行时更可携且更易于处理和分配。在另一个实施方案中,固体组合物在储存期间更稳定且在制造和商品化期间更易于处理和运载。在另一个实施方案中,固体组合物可具有遮掩气味且改善剂量耐受性和减少副作用。在另一个实施方案中,例如粉末剂型的固体组合物在胃中具有延迟释放特征,胃部不适、胃痛或胃痉挛受到限制。在另一个实施方案中,固体组合物不因油而致使腹泻,导致胃肠道经其延迟释放和稳定实际存在而过度润滑,使得在穿过胃肠道期间更佳且更完全地消化。在另一个实施方案中,固体组合物包含多个粒子,其中活性成分油吸附于固体物质表面上,由此增加基材粒子上油的表面积。油的此增加表面积可增加每次给药的吸收效率,由此同时改善功效且减少腹泻。在一个实施方案中,固体组合物可减少胃应激及其它副作用,增强疗效且改善患者顺应性。在另一个实施方案中,固体组合物可减少胃部和腹泻耐受性问题,允许较高的三庚酸甘油酯每日剂量且经由悬浮稳定粒子在具有高表面积的胃肠道中实现更佳且更完全的消化和吸收。


[0072] 三酸甘油酯固体组合物

[0073] 在本发明中,“三酸甘油酯”是指衍生自甘油与一种或多种脂肪酸的酯。脂肪酸可具有为任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的芳基的碳链。

[0074] “烷基”本身或作为另一取代基的部分是指通过从母体烷烃的单个碳原子移除一个氢原子而衍生的饱和支链、直链或环状单价烃基。术语“烷基”包括如下文定义的“环烷基”。典型烷基包括(但不限于)甲基;乙基;丙基,诸如丙-1-基、丙-2-基(异丙基)、环丙-1-基等;丁基,诸如丁-1-基、丁-2-基(仲丁基)、2-甲基-丙-1-基(异丁基)、2-甲基-丙-2-基(叔丁基)、环丁-1-基等;及类似基团。在一些实施方案中,烷基包含1至20个碳原子(C_1 - C_{20} 烷基)。在其它实施方案中,烷基包含1至10个碳原子(C_1 - C_{10} 烷基)。在另外的其它实施方案中,烷基包含1至6个碳原子(C_1 - C_6 烷基)或1至4个碳原子(C_1 - C_4 烷基)。 C_1 - C_6 烷基也称“低级烷基”。

[0075] “烯基”本身或作为另一取代基的部分是指通过从母体烯烃的单个碳原子移除一个氢原子而衍生的具有至少一个碳-碳双键的不饱和支链、直链或环状单价烃基。术语“烯基”包括如下文定义的“环烯基”。该基团关于双键可呈顺式或反式构型。典型烯基包括(但不限于)乙烯基;丙烯基,诸如丙-1-烯-1-基、丙-1-烯-2-基、丙-2-烯-1-基(烯丙基)、丙-2-烯-2-基、环丙-1-烯-1-基、环丙-2-烯-1-基;丁烯基,诸如丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、丁-1,3-二烯-1-基、丁-1,3-二烯-2-基、环丁-1-烯-1-基、环丁-1-烯-3-基、环丁-1,3-二烯-1-基等;及类似基团。在一些实施方案中,烯基包含2至20个碳原子(C_2 - C_{20} 烯基)。在其它实施方案中,烯基包含2

至10个碳原子(C₂-C₁₀烯基)。在另外的其它实施方案中,烯基包含2至6个碳原子(C₂-C₆烯基)或2至4个碳原子(C₂-C₄烯基)。C₂-C₆烯基也称“低级烯基”。

[0076] “芳基”本身或作为另一取代基的部分如本文所定义是指通过从母体芳环系统的单个碳原子移除一个氢原子而衍生的单价芳族烃基。典型芳基包括(但不限于)衍生自醋蒎烯、茚、醋菲烯、蒽、萘、苯、、薹、荧蒽、芴、并六苯、己芬、环己二烯、不对称二环戊二烯并苯、对称二环戊二烯并苯、二氢化茛、茛、蔡、并八苯(octacene)、并八苯(octaphene)、环辛二烯、卵苯、戊-2,4-二烯、并五苯、并环戊二烯、二苯并菲、花、非那烯、菲、苈、七曜烯(pleiadene)、苈、吡蒽、玉红省、三亚苯、三蔡等的基团。在一些实施方案中,芳基包含6至20个碳原子(C₆-C₂₀芳基)。在其它实施方案中,芳基包含6至15个碳原子(C₆-C₁₅芳基)。在另外的其它实施方案中,芳基包含6至10个碳原子(C₆-C₁₀芳基)。在一个特定实施方案中,芳基包含苯基。

[0077] 术语“取代的”特定涵盖且允许本领域中常见的一种或多种取代。然而，本领域技术人员通常了解，取代基应经选择以免不利地影响化合物的有用特性或不利地干扰其功能。适合的取代基可包括例如卤素基团、全氟烷基、全氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、羟基、氧代、巯基、烷硫基、烷氧基、芳基或杂芳基、芳氧基或杂芳氧基、芳基烷基或杂芳基烷基、芳基烷氧基或杂芳基烷氧基、氨基、烷氨基和二烷氨基、氨基甲酰基、烷基羰基、羧基、烷氧基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、环烷基、氰基、C₁-C₆烷硫基、芳硫基、硝基、酮基、酰基、硼酸酯基或硼基、磷酸酯基或膦酰基、氨磺酰基、磺酰基、亚磺酰基及其组合。在取代的组合（诸如“取代的芳基烷基”）的情形下，芳基或烷基可经一个或多个取代基取代或芳基与烷基两者均可经一个或多个取代基取代。另外，在一些情形下，如本领域技术人员所知，适合取代基可合并以形成一个或多个环。

[0078] 术语“任选取代的”表示存在或不存在取代基。即,其意谓“取代的或未取代的”。举例来说,任选取代的烷基包括未取代的烷基和取代的烷基。用于取代指定基团的取代基可进一步经取代,通常经选自上文指定各种基团中的一个或多个相同或不同基团取代。

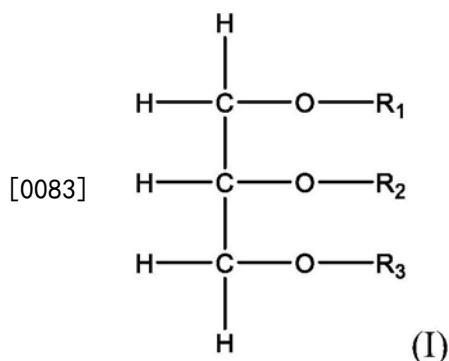
[0079] 在一些实施方案中,三酸甘油酯是衍生自甘油与三种独立选自C5、C7、C9、C11、C13和C15的奇碳数脂肪酸的脂肪酸的酯。在一些实施方案中,三酸甘油酯是衍生自甘油与三种独立选自苯基链烷酸和苯基链烯酸的脂肪酸的酯。

[0080] 本发明部分是基于以下发现,具有大于食品级的纯度的与一种或多种奇碳数脂肪酸(诸如C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何组合)形成的三酸甘油酯可与固体物质配制以形成固体组合物。在一个实施方案中,固体组合物含有至少约50重量%的三酸甘油酯,其在与固体物质配制之前可为固体或油形式。在一个实施方案中,三酸甘油酯在与固体物质配制以形成固体组合物之前是油。

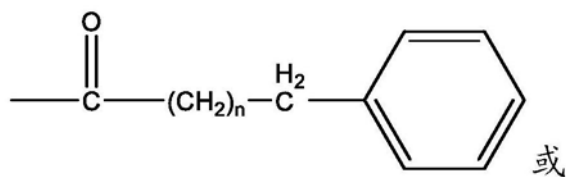
[0081] 在一个实施方案中,本发明提供一种固体组合物,其包含与一种或多种奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分以及固体物质;其中活性成分具有大于98%的纯度且一种或多种奇碳数脂肪酸选自C5、C7、C9、C11、C13、C15及其任何组合组成的组;且固体组合物包含至少约50重量%的三酸甘油酯。在一个实施方案中,三酸甘油酯是衍生自甘油与三种独立选自C5、C7、C9、C11、C13和C15的奇碳数脂肪酸的脂肪酸的酯。在一个特定实施方案中,三酸甘油酯是衍生自甘油与三种C7脂肪酸的酯,即三庚酸甘油酯。在一个实施方案中,固体组合物包含与七碳脂肪酸形成的三酸甘油酯。在另一个实施方案中,固体组合物还

包含与一种或多种选自由C5、C9、C11、C13、C15及其任何组合组成的组的奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯。在另一个实施方案中,与七碳脂肪酸形成的三酸甘油酯是包含大于约98%纯的三庚酸甘油酯作为活性成分的二庚酸甘油酯油。

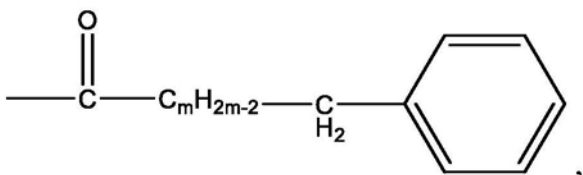
[0082] 在一些实施方案中,本发明提供一种包含与一种或多种苯基链烷酸和/或苯基链烯酸形成的三酸甘油酯作为活性成分以及固体物质的固体组合物;其中活性成分具有大于95%的纯度且固体组合物包含至少约50重量%的三酸甘油酯。在一个实施方案中,三酸甘油酯是衍生自甘油与三种独立选自苯基链烷酸和苯基链烯酸的脂肪酸的酯。在一个实施方案中,三酸甘油酯是式(I)化合物:



[0084] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 独立地为H、



[0085]



[0086] 且 n 为0或2至24的偶数,且 m 为2至24的偶数,其限制条件为 R_1 、 R_2 和 R_3 中的至少一个非H。在一个实施方案中, n 与 m 是2至24的偶数。在一个实施方案中, n 与 m 是0、2、4或6。在一个特定实施方案中,三酸甘油酯是衍生自甘油与三种丁酸苯酯的酯,即苯丁酸甘油酯(例如RAVICTI®)。与一种或多种苯基链烷酸和/或苯基链烯酸形成的三酸甘油酯的实例进一步在U.S. 5,968,979中描述,该专利的内容出于所有目的据此以引用方式整体并入。

[0087] 在一个实施方案中,固体组合物包含至少约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%或约90%的三酸甘油酯。在另一个实施方案中,固体组合物包含至少约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%或约85%的三酸甘油酯。在一个特定实施方案中,固体组合物包含约60%的三酸甘油酯。在一个特定实施方案中,固体组合物包含约75%、约80%或约85%的三酸甘油酯。

[0088] 在一些实施方案中,固体组合物中的活性成分具有约或至少约95%、95.5%、96%、96.5%、97%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、

99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%或99.9%以上或其中可推导的任何范围的纯度。

[0089] 在一个实施方案中,固体组合物是包含多个粒子的粉末形式,且每个粒子包含与一种或多种奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分吸附至固体物质上。在一个实施方案中,固体物质具有至少 $20\text{m}^2/\text{g}$ 的表面积。

[0090] 在一个实施方案中,固体物质包含固体载体。如本文所用的术语“固体载体”表示任何药学上可接受的固体材料,其具有高表面积且不与本发明的三酸甘油酯发生不利的相互作用。“高表面积”意谓固体载体具有至少 $20\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $30\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $50\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $70\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $100\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $150\text{m}^2/\text{g}$ 或至少 $180\text{m}^2/\text{g}$ 的表面积。在一个实施方案中,固体载体可具有高达 $200\text{m}^2/\text{g}$ 、高达 $400\text{m}^2/\text{g}$ 或高达 $600\text{m}^2/\text{g}$ 或 $600\text{m}^2/\text{g}$ 以上的表面积。基材的表面积可使用标准程序来测量,诸如本领域中熟知的基于Brunauer、Emmett和Teller (BET) 方法的低温氮吸附。

[0091] 在一个实施方案中,粒子具有小于约100微米的平均直径。在一个实施方案中,粒子具有小于约90微米、小于约80微米、小于约70微米、小于约60微米、小于约50微米、小于约40微米、小于约30微米、小于约20微米或小于约10微米的平均直径。在另一个实施方案中,粒子具有小于约9微米、小于约8微米、小于约7微米、小于约6微米、小于约5微米、小于约4微米、小于约3微米、小于约2微米、小于约1000nm、小于约900nm、小于约800nm、小于约700nm、小于约600nm、小于约500nm、小于约400nm、小于约300nm、小于约290nm、小于约280nm、小于约270nm、小于约260nm、小于约250nm、小于约240nm、小于约230nm、小于约220nm、小于约210nm、小于约200nm、小于约190nm、小于约180nm、小于约170nm、小于约160nm、小于约150nm、小于约140nm、小于约130nm、小于约120nm、小于约110nm、小于约100nm、小于约90nm、小于约80nm、小于约70nm、小于约60nm、小于约50nm、小于约40nm、小于约30nm、小于约20nm、小于约10nm、小于约9nm、小于约8nm、小于约7nm、小于约6nm或小于约5nm的平均直径。粉末最初可以尺寸在约5nm至约1微米或约10nm至约50nm或约20nm至约100nm范围内的小粒子形式来形成。这些粒子又可形成尺寸在约10nm至约100微米或20nm至约100微米或约50nm至约100微米范围内的聚集体。

[0092] 固体载体的实例包括气相二氧化硅和无机氧化物,诸如 SiO_2 、 TiO_2 、 ZnO_2 、 ZnO 、 Al_2O_3 、硅酸镁铝、硅酸钙、 $\text{Al}(\text{OH})_2$ 、沸石及其它无机分子筛;非水溶性聚合物,诸如交联乙酸邻苯二甲酸纤维素、交联乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮(也称交联聚维酮)、微晶纤维素、聚乙烯/聚乙烯醇共聚物、聚乙烯聚乙吡咯烷酮共聚物、交联羧甲基纤维素、乙醇酸淀粉钠、交联聚苯乙烯二乙烯基苯;和活性炭,包括通过碳化诸如聚酰亚胺、聚丙烯腈、酚树脂、乙酸纤维素、再生纤维素和人造丝的聚合物而制得的那些。在一些特定实施方案中,固体载体可为Cab-O-Sil、Neusilin、乙酸丁二酸羟丙基纤维素(HPMCAS)、酪蛋白或其组合。在一个实施方案中,固体载体是气相二氧化硅。适合的气相二氧化硅以各种商标名称可购自任何主要生产商,诸如Evonik(其以名称Aerosil出售)、Cabot Corporation (Cab-O-Sil)、Wacker Chemie (HDK)、Dow Corning和OCI (Konasil)。

[0093] 在一个实施方案中,固体物质还包含一种或多种持续释放聚合物。在一个实施方案中,一种或多种持续释放聚合物包含一种或多种pH依赖性聚合物。在一个实施方案中,pH依赖性聚合物选自由丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸丁二酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙

基甲基纤维素、乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素(乙酸丁二酸羟丙基纤维素)、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、藻酸酯和硬脂酸及其任何组合组成的组。

[0094] 在一个实施方案中,固体组合物可还包含一种或多种其它药学上可接受的赋形剂,诸如填充剂、界面活性剂和调味剂。可添加那些赋形剂用以改善粉末的流动性、溶解性和口感。

[0095] “药学上可接受”是指适合与人类和动物组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等,与合理的效益/风险比相当,且在合理医学判断范围内对其预期用途有效。“赋形剂”表示与活性成分一起施用的稀释剂、佐剂、媒介物或载体。药学上可接受的赋形剂的实例包括(不限于)填充剂(或稀释剂)、粘合剂、崩解剂、润滑剂或其组合。

[0096] 填充剂可为能够提供压实性和良好流动的一种或多种化合物。填充剂的实例包括微晶纤维素、淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇、麦芽糊精、山梨糖醇、右旋糖、硅酸、磷酸氢钙或包含前述填充剂中至少一种的组合。例示性乳糖形式包括乳糖单水合物、NF (Fast Flo)、喷雾干燥乳糖单水合物和无水乳糖。例示性微晶纤维素(MCC)例如包括AVICEL® PH101和AVICEL® PH102,其可购自FMC Biopolymer, Philadelphia, PA。

[0097] 可使用粘合剂对制剂(例如片剂制剂)赋予聚结质量,且因此确保片剂在压实后保持完整。粘合剂的实例包括淀粉(例如,Starch 1500®或预糊化淀粉)、藻酸盐、明胶、羧甲基纤维素、糖类(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖和麦芽糊精)、聚乙二醇、蜡、天然和合成胶、聚乙烯吡咯烷酮和纤维素聚合物(例如微晶纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素和羟乙基纤维素)和包含前述粘合剂中一种或多种的组合。

[0098] 使用崩解剂来促进组合物(例如片剂)在施用后崩解或“分解”。崩解剂的实例包括乙醇酸淀粉钠、交联甲羧纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、交联聚乙烯吡咯烷酮(PVP-XL)、无水磷酸氢钙、琼脂、马铃薯或木薯淀粉、藻酸或包含前述崩解剂中一种或多种的组合。

[0099] 可向组合物中添加润滑剂持续最小时段以获得良好分散。润滑剂的实例包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酸、滑石、二十二酸甘油酯、聚乙二醇、聚乙二醇、聚氧化乙烯、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、油酸钠、硬脂酰反丁烯二酸钠、DL-亮氨酸、胶态二氧化硅或包含前述润滑剂中一种或多种的组合。

[0100] 若需要,固体组合物可任选包含少量非毒性辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂,例如,乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、三乙醇胺油酸酯、月桂基硫酸钠、二辛基磺基丁二酸钠和聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯。

[0101] 在本发明的另一个实施方案中,固体组合物包含一种或多种持续释放聚合物。在一个实施方案中,固体物质包含一种或多种持续释放聚合物。“持续释放聚合物”意谓可以某种方式控制自组合物释放活性成分以获得所需释放特性的任何聚合物。在一个实施方案中,持续释放聚合物是亲水性聚合物。术语“亲水性聚合物”是指对水具有强亲和力且倾向于在水中溶解、与水混合或经水润湿的聚合物。亲水性聚合物的实例包括(但不限于)聚氧化乙烯、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、甲基纤维素、聚丙烯酸、麦芽糊精、预糊化淀粉、瓜尔胶、藻酸钠、聚乙烯醇、壳聚糖、刺槐豆胶、淀粉酶、任何其它水溶胀性聚合物及其组合。在另一个实施方案中,持续释放聚合物是成膜非水溶性聚合物。成膜非水溶性聚合物的实例包括(但不限于)乙基纤维素、乙酸纤

纤维素、丙酸纤维素(低、中或高分子量)、乙酸丙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、三乙酸纤维素、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(丙烯酸十八酯)、聚(乙烯)、低密度聚(乙烯)、高密度聚(乙烯)、聚(丙烯)、聚(氧化乙烯)、聚(对苯二甲酸乙二酯)、聚(乙烯基异丁基醚)、聚(乙酸乙烯酯)、聚(氯乙烯)或聚氨酯或任何其它非水溶性聚合物、或其混合物。在另一个实施方案中,持续释放聚合物是成膜水溶性聚合物。成膜水溶性聚合物的实例包括(但不限于)聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素和聚乙二醇、Pluronic F108、Pluronic F127、Pluronic F68或其混合物。在一个实施方案中,本发明的固体组合物包含一种或多种成膜非水溶性聚合物。在一个特定实施方案中,本发明的固体组合物包含乙酸纤维素。

[0102] 在另一个实施方案中,持续释放聚合物包含一种或多种pH依赖性聚合物。“pH依赖性聚合物”意谓在高酸性pH下不溶而在中性至碱性pH环境下可溶的聚合物。pH依赖性聚合物的实例包括(但不限于)丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、乙酸丁二酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸丁二酸羟丙基甲基纤维素(乙酸丁二酸羟丙基纤维素)、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯(PVAP)、甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、藻酸酯和硬脂酸及其任何组合。此外,诸如脂肪酸、蜡、虫胶、塑料和植物纤维的材料也可适合于pH依赖性聚合物。

[0103] 如本文所述的固体组合物可单独用于各种目的,诸如用于如本文所述的治疗方法中。就此来说,固体组合物可为药学上可接受的。

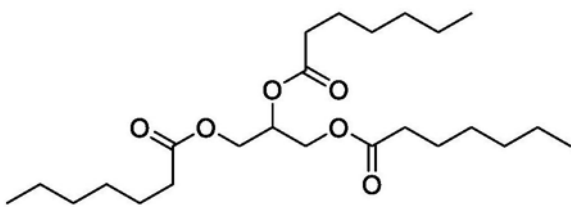
[0104] 本发明的固体组合物可通过喷雾干燥法来形成。在一个实施方案中,固体粒子是通过喷雾干燥包含与一种或多种奇碳数脂肪酸形成的三酸甘油酯作为活性成分以及固体物质的喷雾悬浮液来形成。喷雾悬浮液含有溶解于溶剂中的三酸甘油酯和悬浮于其中的固体物质。通过快速移除溶剂使此类喷雾悬浮液喷雾干燥以形成固体粉末。所形成的粉末粒子可具有吸附于固体物质表面上的三酸甘油酯或彼此穿插形成基质的三酸甘油酯与固体物质。在另一个实施方案中,固体组合物还包含持续释放聚合物。举例来说,固体粒子可通过喷雾干燥包含溶解于溶剂中的三酸甘油酯和持续释放聚合物以及悬浮于其中的固体物质的喷雾悬浮液来形成。通过快速移除溶剂使喷雾悬浮液喷雾干燥以形成固体粉末。

[0105] 在一个实施方案中,制备一些粉末制剂(固体载体上负载有75%、80%、85%和90%的三庚酸甘油酯)。首先将如本文所述的三庚酸甘油酯油溶解于丙酮中且随后与诸如Cab-O-Sil的固体载体混合以形成悬浮液。任选添加持续释放聚合物,例如Eudragit。将所得悬浮液喷雾干燥以获得粉末。随后将喷雾干燥粉末进一步干燥以使溶剂(丙酮)的量减少至所需水平。

[0106] 三庚酸甘油酯油

[0107] 在一个实施方案中,本发明的固体组合物中的三酸甘油酯是三庚酸甘油酯油。如本文所述的三庚酸甘油酯油包含与七碳脂肪酸形成的三酸甘油酯。三庚酸甘油酯(也称三庚酸甘油酯(glycerol triheptanoate)、三庚酸甘油酯(glycerol trianthrate)、三庚酸甘油酯(glyceryl triheptanoate)、庚酸1,3-二(庚酰氧基)丙-2-基酯、三庚精(trienanthin)、1,2,3-三庚酰基甘油和三庚酸丙烷-1,2,3-三基酯)是七碳(C7)脂肪酸庚酸酯的三酸甘油酯(CAS登录号620-67-7)且具有以下结构:

[0108]



[0109] 如本文所述的三庚酸甘油酯油具有大于食品级三庚酸甘油酯油的纯度或级别。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油被认为是极纯的医药级三庚酸甘油酯油。

[0110] 在一个实施方案中,本发明的三庚酸甘油酯油具有表1中所列的通用特性:

[0111]

物理和化学特性	具有医药级纯度的三庚酸甘油酯
形式	液体
颜色	淡黄色
雾点	< 0℃
闪点	约 220℃
蒸气压力	< 0.01 hPa; 20℃
相对密度	约 0.96 g/cm ³ ; 20℃
水溶度	< 0.01g/l; 20℃
分配系数(正辛醇/水)	Log Pow: > 3.0; 饱和 C ₇ 脂肪酸的甘油酯
粘度, 动态	约 20 mPa.s, 在 20℃下
折射率	1.4440 至 1.4465

[0112] 三庚酸甘油酯油中杂质的总浓度通常小于食品级三庚酸甘油酯油中杂质的总浓度。在一些实施方案中,食品级三庚酸甘油酯油可具有约或至多约95%、95.5%、96%、96.5%、97%或97.5%或可由其中推导出的任何范围内的纯度。

[0113] 在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油中的总杂质总计为小于5%w/w。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油中的总杂质总计为小于5、4.5、4、3.5、3、2.5、2、1.5、1或0.5%w/w或0.5%w/w以下或可由其中推导出的任何范围。

[0114] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于2%w/w的由除C7酸以外的酸酯化的三酸甘油酯(例如C2、C3、C4、C5、C6、C8或C9酸,或其它酸,或其组合(“非C7三酸甘油酯”))。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1%w/w或0.1%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的非C7三酸甘油酯。

[0115] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含纯度大于97.5%的三庚酸甘油酯。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油包含纯度约为或至少约为97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%或99.9%以上或可由其中推导出的任何范围内的三庚酸甘油酯。

[0116] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于0.01%w/w的灰分。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于约0.01、0.009、0.008、0.007、0.006、0.005、0.004、0.003、0.002或0.001%w/w或0.001%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的灰分。

[0117] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于0.04%w/w的水。在一些实施方案

中,三庚酸甘油酯油包含小于约0.04、0.035、0.03、0.025、0.02、0.015、0.01、0.005或0.001%w/w或0.001%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的水。

[0118] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于2.5%w/w的甘油。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.3或1.2%w/w或1.2%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的甘油。

[0119] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于1.5%w/w的单庚酸酯。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6%w/w或0.6%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的单庚酸酯。

[0120] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于3.0%w/w的二庚酸酯。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、1.9、1.8或1.7%w/w或1.7%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的二庚酸酯。

[0121] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于2.5%w/w的己烷(Hexano)-二庚酸酯。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.3或1.2%w/w或1.2%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的己烷-二庚酸酯。

[0122] 在一个实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于2.5%w/w的己酸。在一些实施方案中,三庚酸甘油酯油包含小于2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.3或1.2%w/w或1.2%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的甘油。

[0123] 在一些实施方案中,如本文所述的三庚酸甘油酯油是具有低粘度且无气味和无味道的无色油。如本文所述的三庚酸甘油酯油通常储存于室温下且避光,且其稳定性在此类条件下可超过24个月。

[0124] 在一个实施方案中,本发明提供一种包含作为活性成分的三庚酸甘油酯、气相二氧化硅和乙酸纤维素的固体组合物。在另一个实施方案中,固体组合物多个固体粒子,每个粒子包含吸附于包含气相二氧化硅与乙酸纤维素的固体物质上的三庚酸甘油酯。在另一个实施方案中,固体组合物以组合物的重量计包含约50%至约80%的三庚酸甘油酯、约10%至约30%的气相二氧化硅和约10%至约30%的乙酸纤维素。在另一个实施方案中,固体组合物以组合物的重量计包含约60%的三庚酸甘油酯、约20%的气相二氧化硅和约20%的乙酸纤维素。

[0125] 在一个特定实施方案中,本发明的三庚酸甘油酯油具有表2中所列的特征:

参数	规格	方法
属性		
三庚酸酯	与参考相当	Ph.Eur. 2.2.28
品质		
外观	透明物质且物质并不比参考溶液 Y ₃ 具有更深的颜色	Ph.Eur. 2.2.1, 2.2.2.方法 I
相对密度	0.95-0.98	Ph.Eur. 2.2.5
折射率	1.4440-1.4465	Ph.Eur. 2.2.6
粘度	15 mPa.s-23 mPa.s	Ph.Eur. 2.2.9
纯度		
脂肪酸组合		
庚酸	> 99%	Ph.Eur. 2.4.22 方法 C
己酸	最大 0.8%	
所有其它, 各自	< 0.03%	
皂化值	360 至 410 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.6
酸值	最大 0.2 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.1
羟基值	最大 10 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.3 方法 A
过氧化物值	最大 1.0 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.5 方法 A
水	最大 0.2 %	Ph.Eur. 2.5.12
总灰分	最大 0.1 %	Ph.Eur. 2.4.16
重金属	最大 10 ppm	Ph.Eur. 2.4.8
功效/强度		
三庚酸酯	90%至 110%	Ph.Eur. 2.2.28

[0127] 在一个特定实施方案中,本发明的三庚酸甘油酯油具有表3中所列的特征:

参数	规格	方法
属性		
三庚酸酯	与参考相当	Ph.Eur. 2.2.28
IR(红外线)	与参考相当	Ph.Eur. 2.2.24
品质		
外观		
	透明物质	Ph.Eur. 2.2.1

[0129]

参数	规格	方法
透明度和乳光		
颜色	物质并不比参考溶液 Y ₃ 具有更深的颜色	Ph.Eur. 2.2.2.方法 I
纯度		
脂肪酸的组成 庚酸 己酸	≥ 99.0 % ≤ 1.0 %	Ph.Eur. 2.4.22 方法 C
个别未识别杂质	≤ 0.10 %	
杂质 甘油	≤ 1.0 %	Ph.Eur. 2.2.28
单庚酸酯	≤ 0.5 %	
二庚酸酯	≤ 1.5 %	
己烷-二庚酸酯	≤ 1.0 %	
个别未识别杂质	≤ 0.5 %	
总杂质	≤ 5.0 %	
元素杂质 As Cd Pb Hg	≤ 0.02 ppm ≤ 0.19 ppm ≤ 0.08 ppm ≤ 0.12 ppm	Ph.Eur. 2.2.57 或 2.2.58
酸值	最大 0.2 mg KOH/g	Ph.Eur. 2.5.1
水	最大 0.2 %	Ph.Eur. 2.5.12
总灰分	最大 0.1 %	Ph.Eur. 2.4.16
测定		
三庚酸酯	95%至 103%	Ph.Eur. 2.2.28

[0130] 在某些特定实施方案中,三庚酸甘油酯油具有表4中所列的特征:

[0131]

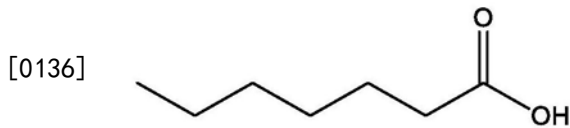
参数	实施例 A	实施例 B
三庚酸酯	与参考相当	与参考相当
三庚酸酯	99.0%	98.2%
杂质: 甘油	无法侦测	无法侦测
单庚酸酯	无法侦测	无法侦测
二庚酸酯	0.66 %	0.62 %
己烷-二庚酸酯	0.39 %	0.40 %

参数	实施例 A	实施例 B
个别未识别杂质	0.20 % (RRT* 1.258)	0.18 % (RRT 1.258)
总杂质	1.25 %	1.20 %
[0132] 元素杂质		
As	未侦测	未侦测
Cd	未侦测	未侦测
Pb	未侦测	未侦测
Hg	未侦测	未侦测

[0133] *RRT:相对滞留时间。

[0134] 三庚酸甘油酯油前体和三庚酸甘油酯油的制造

[0135] 本文还提供三庚酸甘油酯油的前体。在一些实施方案中,前体是正庚酸。正庚酸具有以下结构:



[0137] 如本文所述的正庚酸具有大于食品级正庚酸的纯度或级别。在一些实施方案中,食品级正庚酸的纯度在90%与98%之间。在一些实施方案中,食品级正庚酸的纯度在95%与98%之间。在一些实施方案中,食品级正庚酸的纯度在95%与97.5%之间。在一些实施方案中,食品级正庚酸的纯度具有98%、97.9%、97.6%、97.5%、97.4%、97.3%、97.2%、97.1%、97.0%、96.9%、96.8%、96.7%、96.6%、96.5%、96.4%、96.3%、96.2%、96.1%、96.0%、95.9%、95.8%、95.7%、95.6%、95.5%、95.4%、95.3%、95.2%或95.1%的最大纯度。

[0138] 在一些实施方案中,如本文所述的正庚酸被认为是极纯的医药级正庚酸。

[0139] 正庚酸中杂质的总浓度通常小于食品级正庚酸中杂质的总浓度。在一些实施方案中,正庚酸中的总杂质总计为小于4.0%w/w。在一些实施方案中,总杂质总计为小于约4.0、3.9、3.8、3.7、3.6、3.5、3.4、3.3、3.2、3.1、3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02或0.01%w/w或0.01%w/w以下或可由其中推导出的任何范围。

[0140] 在一个实施方案中,正庚酸包含小于2%w/w的由除C7酸以外的酸酯化的三酸甘油酯(例如C2、C3、C4、C5、C6、C8或C9酸,或其它酸,或其组合(“非C7三酸甘油酯”)。在一些实施方案中,正庚酸包含小于2、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1%w/w或0.1%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的非C7三酸甘油酯。

[0141] 在一个实施方案中,正庚酸组合物包含总计具有大于97%纯度的C7羧酸。在一些实施方案中,纯度大于97%、97.1%、97.2%、97.3%、97.4%、97.5%、97.6%、97.7%、97.8%、97.9%、98%、98.1%、98.2%、98.3%、98.4%、98.5%、98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%或99.9%或

99.9%以上或可由其中推导出的任何范围。还提供包含正庚酸的组合物,诸如药物组合物。此外,任何包含正庚酸的组合物均可任选另外定义为药物组合物。

[0142] 三庚酸甘油酯油可由如本文所述的正庚酸或包含正庚酸的组合物来制备。举例来说,正庚酸可经甘油酯化而产生三庚酸甘油酯油,诸如在碱性催化剂和热存在下。

[0143] 在一个实施方案中,正庚酸组合物包含小于3.0%w/w的2-甲基己酸。在一些实施方案中,组合物包含小于3.0、2.9、2.8、2.7、2.6、2.5、2.4、2.3、2.2、2.1、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.4、1.3、1.2、1.1、1.0、0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或0.1%w/w或0.1%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的2-甲基己酸。

[0144] 在一个实施方案中,正庚酸组合物包含小于0.1%w/w的水。在一些实施方案中,组合物包含小于0.1、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02或0.01%w/w或0.01%w/w以下或可由其中推导出的任何范围内的水。

[0145] 在一个实施方案中,正庚酸组合物包含小于0.2%w/w的羰基含量。羰基含量的测量为业内熟知。在一些实施方案中,羰基含量小于0.15、0.1、0.05或0.01%w/w或0.01%w/w以下或可由其中推导出的任何范围。

[0146] 在一个实施方案中,正庚酸组合物包含小于0.5%的碘值。碘值的测量为业内熟知。在一些实施方案中,碘值小于0.5%、0.4%、0.3%、0.2%或0.1%或0.1%以下或可由其中推导出的任何范围。

[0147] 在一个实施方案中,正庚酸组合物包含小于0.2mg/kg的铁。在一些实施方案中,组合物包含小于0.2mg/kg、0.15mg/kg、0.1mg/kg、0.05mg/kg或0.01mg/kg或可由其中推导出的任何范围内的铁。

[0148] 在一个实施方案中,包含正庚酸的组合物具有小于0.25的铂/钴色值。铂/钴色值的测定为业内熟知。在一些实施方案中,铂/钴色值小于0.25、0.2、0.15、0.1或0.05或0.05以下或可由其中推导出的任何范围。

[0149] 治疗性治疗

[0150] 本文在一些实施方案中提供使用本发明的固体组合物进行治疗的方法。可向有需要的受试者施用有效治疗所述受试者的量的固体组合物。

[0151] 举例来说,受试者可遭受以下任一种或多种疾病:脂肪酸氧化障碍或不足;成人葡萄糖多聚体病;线粒体脂肪氧化缺陷(例如,与肉毒碱棕榈酰基转移酶I、肉毒碱棕榈酰基转移酶II、肉毒碱酰基肉毒碱移位酶、极长链酰基-CoA脱氢酶、三功能蛋白、长链羟基酰基-CoA脱氢酶、多酰基-CoA脱氢酶、短链酰基CoA脱氢酶、 α 葡萄糖苷酶、分支酶、脱支酶、肌磷酸化酶或磷酸果糖激酶相关);糖原贮积症(例如,II型糖原贮积症);1型葡萄糖转运体(GLUT1)缺乏综合征;或线粒体肌病。在一些实施方案中,如本文所述的三庚酸甘油酯油或包含三庚酸甘油酯油的药物组合物可用于治疗美国专利第8,106,093号中所述的任何病状。

[0152] 在另一个实施方案中,受试者可遭受尿素循环障碍(UCD),其包括从氨合成尿素所必需的酶或转运体的若干遗传缺陷,包括在尿素循环中所涉及的酶;或肝性脑病(HE),其一系列神经征象和症状被认为由高氨血症引起,常发生在患有肝硬化或某些其它类型肝病的受试者中。在一些实施方案中,如本文所述的苯丁酸甘油酯或包含苯丁酸甘油酯的药物组合物可用于治疗这些病状。关于使用苯丁酸甘油酯的治疗方法的进一步详情可见于U.S.8,404,215和U.S.8,642,012中,其内容出于所有目的据此以引用方式整体并入。

[0153] 在一个实施方案中,固体组合物可不与食物、饮品或其它可食用的组合物混合而直接以各种剂型(例如,粉末、颗粒、片剂、胶囊等)施用患者。在另一个实施方案中,固体组合物(诸如粉末或颗粒)可通过将固体组合物混合至食物、饮品或可食用的组合物中而与食物、饮品或其它可食用的组合物一起服用。食物、饮品或可食用的组合物可呈任何形式,包括液体、固体、半固体、泡沫状物质、膏糊、凝胶、乳霜、洗液及其组合。固体组合物可提供疗效,同时使胃部不适和胃泌素释放最小化,且与食物、饮品或其它可食用的组合物共同施用可增强这种耐受性益处。另外,食物、饮品或其它可食用的组合物与固体组合物共同施用可提供延迟和/或延长的活性成分释放且因此允许较小频率给药、较长期的能量暴露和在从胃肠道吸收中潜在更高的效率。固体组合物的延迟和/或延长释放特征还可独立地通过在如上论述的固体组合物中掺入一种或多种持续释放聚合物来达成。

[0154] 如本文所用,术语“有效”(例如,“有效量”)意谓足以实现所需、期望或预期的结果。有效量可为治疗有效量。“治疗有效量”是指在施用受试者时足以实现对特定疾病或病状的此类治疗的活性成分的量。“治疗有效量”将取决于例如疾病或病状、疾病或病状的严重性和待治疗受试者的年龄、重量等而变化。

[0155] 一般来说,“治疗(treating/treatment)”任何病状、疾病或病症在一些实施方案中是指改善病状、疾病或病症(即阻止或减少疾病或其至少一种临床症状的进展)。在一些实施方案中,“治疗(treating/treatment)”是指改善至少一种物理学参数,其可不被受试者所辨别。在一些实施方案中,“治疗(treating/treatment)”是指在物理学(例如,稳定可辨别的症状)、生理学(例如,稳定物理学参数)或在两个方面均抑制病状、疾病或病症。在一些实施方案中,“治疗”是指延迟病状、疾病或病症发作。

实施例

[0156] 实施例1

[0157] 表5展示根据本发明的例示性三庚酸甘油酯油样品和包含三庚酸甘油酯油的固体样品的高纯度。

[0158] 此外,测试了包含三庚酸甘油酯油的例示性固体组合物(表5中的固体样品2)的稳定性。在25℃/60%RH(相对湿度)下,在60cc感应密封HDPE(高密度聚乙烯)瓶中在双重LDPE(低密度聚乙烯)袋中储存后进行测量且结果示于表6中。还在40℃/75%RH下,在60cc感应密封HDPE瓶中在双重LDPE袋中储存后进行测量且结果示于表7中。

[0159]

表 5: 初始纯度测试结果

参数	规格	油样品 1	油样品 2	固体样品 1	固体样品 2	固体样品 3
杂质						
甘油	≤ 1.0 %	ND	ND	ND	ND	ND
单庚酸酯	≤ 0.5 %	ND	ND	ND	ND	ND
二庚酸酯	≤ 1.5 %	1.2%	0.7%	1.1%	1.1%	1.1%
己烷-二庚酸酯	≤ 1.0 %	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%
个别未识别的杂质; RRT* (%)	≤ 0.5 %	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 1.26: 0.20%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.23% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%	RRT 0.91: 0.06% RRT 1.05: 0.16% RRT 1.06: 0.17% RRT 1.07: 0.11% RRT 1.25: 0.06% RRT 1.26: 0.24% RRT 1.30: 0.10% RRT 1.36: 0.11%
总杂质	≤ 5.0 %	2.6%	1.3%	2.6%	2.6%	2.6%

RRT=相对滞留时间。 ND=未侦测。

[0160]

表 6: 在 25°C/ 60%RH 下储存的示例性固体组合物的稳定性研究结果:

参数	规格	时间点(月)		
		新鲜制备 (五个月之前)	0	1
外观	白色至 灰白色粉末	一致	一致	一致
杂质				
甘油	≤ 1.0 %	ND	ND	ND
单庚酸酯	≤ 0.5 %	ND	ND	ND
二庚酸酯	≤ 1.5 %	1.1 %	1.1 %	1.1 %
己烷- 二庚酸酯	≤ 1.0 %	0.4 %	0.4 %	0.4 %
个别 未识别的 杂质: RRT (%)	≤ 0.5 %	RRT 0.91: 0.06 % RRT 1.05: 0.16 % RRT 1.06: 0.17 % RRT 1.07: 0.11 % RRT 1.25: 0.06 % RRT 1.26: 0.23 % RRT 1.30: 0.10 % RRT 1.36: 0.11 %	RRT 0.91: 0.06 % RRT 1.05: 0.16 % RRT 1.06: 0.17 % RRT 1.07: 0.11 % RRT 1.25: 0.06 % RRT 1.26: 0.24 % RRT 1.30: 0.10 % RRT 1.36: 0.11 %	RRT 0.91: 0.05 % RRT 1.05: 0.16 % RRT 1.06: 0.17 % RRT 1.07: 0.11 % RRT 1.25: 0.06 % RRT 1.26: 0.23 % RRT 1.30: 0.09 % RRT 1.36: 0.09 %
总杂质	≤ 5.0 %	2.6 %	2.6 %	2.5 %
水	NMT 5 %	NS	0.29 %	0.35 %
三庚酸酯	90%-110 %	99 %	101 %	100 %
丙酮	≤ 200 ppm	< 100 ppm	NS	NS

RRT = 相对滞留时间。 NMT = 不超过。 ND = 未侦测。

[0161]

表 7: 在 40°C/75% RH 下储存的例示性固体组合物的稳定性研究结果:

参数	规格	时间点(月)		
		新鲜制备 (五个月之前)	0	1
外观	白色至 灰白色粉末	一致	一致	一致
杂质				
甘油	≤1.0 %	ND	ND	ND
单庚酸酯	≤0.5 %	ND	ND	ND
二庚酸酯	≤1.5 %	1.1 %	1.1 %	1.1 %
己烷-二庚酸酯	≤1.0 %	0.4 %	0.4 %	0.4 %
未识别的 杂质: RRT (%)	≤0.5 %	RRT 0.91: 0.06 % RRT 1.05: 0.16 % RRT 1.06: 0.17 % RRT 1.07: 0.11 % RRT 1.25: 0.06 % RRT 1.26: 0.23 % RRT 1.30: 0.10 % RRT 1.36: 0.11 %	RRT 0.91: 0.06 % RRT 1.05: 0.16 % RRT 1.06: 0.17 % RRT 1.07: 0.11 % RRT 1.25: 0.06 % RRT 1.26: 0.24 % RRT 1.30: 0.10 % RRT 1.36: 0.11 %	RRT 0.91: 0.05 % RRT 1.05: 0.16 % RRT 1.06: 0.17 % RRT 1.07: 0.11 % RRT 1.25: 0.06 % RRT 1.26: 0.23 % RRT 1.30: 0.09 % RRT 1.36: 0.10 %
总杂质	≤5.0 %	2.6 %	2.6 %	2.5 %
水	NMT 5 %	NS	0.29 %	0.45 %
三庚酸酯	90%-110 %	99 %	101 %	98 %
丙酮	≤200 ppm	<100 ppm	NS	NS

RRT = 相对滞留时间。 NMT = 不超过。 ND = 未检测。

[0162] 实施例2

[0163] 利用给药后48小时内的完全药物动力学(PK)概况对各小组进行单剂量研究以确定代谢物何时恢复到基线(各小组之间皆有一周的清除期)以及胃泌素与胆囊收缩素(CCK)激素的快速释放是否导致胃痉挛性收缩。若观察到胃痛,则在0至90min加上此窗口以外的任意时间从各小组采集血液样品。

[0164] 更特定地,在给药前使动物(每种性别n=3)禁食且在给药后4小时喂饲。采集给药前至给药后48小时的血液样品用于三庚酸甘油酯和代谢物的PK分析。如多剂量研究中可见(实施例3),雄性与雌性之间无重大差异,因此将所有代谢物的数据合并。

[0165] 在图1至21中,对动物施用单个口服管饲法剂量水平的根据本发明的三庚酸甘油酯油样品(即,油)或包含三庚酸甘油酯油的例示性固体样品。两种例示性固体组合物分别包含1) 60%:20%:20%的三庚酸甘油酯油: Cab-0-Sil: 乙酸钠(即,粉末-ER); 和2)

80%:20%的三庚酸甘油酯油:Cab-0-Sil (即,粉末)。

[0166] 三庚酸甘油酯和庚酸

[0167] 三庚酸甘油酯被代谢为庚酸。三种样品的代谢物PK概况示于图1至4中。对三个小组观察到庚酸的双峰型峰。预期:1) 第一个峰可能是三庚酸甘油酯碰撞胃部时且第二个峰可能是三庚酸甘油酯碰撞十二指肠时;2) 脂肪可溶性物质可于胃中溶解,但游离的庚酸甘油酯是在十二指肠中被吸收(对于粉末,较高的第2个峰);和3) 粉末-ER制剂中的乙酸纤维素延迟运送约一小时。

[0168] 能量代谢物:酮类

[0169] 如图5至9中可见,观察到油治疗与粉末-ER治疗中的酮类水平相当。C4酮的运送在粉末情况下较快,但也因粉末而迟钝。C4酮:C5酮的比率指示喂食状态;当此比率增加时,指示三庚酸甘油酯正在被用作卡路里的来源。

[0170] 能量代谢物:天冬氨酸酯

[0171] 三种样品的天冬氨酸酯水平示于图10至12中。观察到粉末-ER的持续释放。还显示由于释放延迟而对葡萄糖异生前体的更有利效应。油和粉末的天冬氨酸酯水平在给药后8小时恢复至基线,而粉末-ER的天冬氨酸酯水平在给药后24小时恢复至基线。

[0172] 能量代谢物:谷氨酸酯

[0173] 三种样品的谷氨酸酯水平示于图13至15中。当谷氨酸酯增加时,趋势指示三庚酸甘油酯防止低血糖症。三庚酸甘油酯使可产生葡萄糖的化学物质增加。小型猪的肝脏基于在血液中存在而以谷氨酸酯形式储存葡萄糖异生前体。

[0174] 另类代谢物

[0175] 包括庚二酸、3-羟基丙酸酯和丙酰甘氨酸的另类代谢物的代谢物PK概况示于图16至18中。与油相比,庚二酸和3-羟基丙酸酯的产量在粉末-ER情况下并未增加。对于粉末,水平较低。3-羟基丙酸酯是肠细菌产生的正常酸,但极度取决于个别动物。

[0176] 已通过给予三庚酸甘油酯来增加辅酶A活性。另外,平均能量和另类代谢物的水平示于图19至21中。

[0177] 实施例3

[0178] 对如实施例2中所用对油、粉末和粉末-ER进行多剂量研究且结果示于下文中。

[0179] • 粉末小组:

[0180] 第1天:给药后约1小时动物#6501呕吐

[0181] 第3天:动物#6502呕吐

[0182] 第3天:观察到动物#6510胃痛

[0183] • 油小组:

[0184] 第1天:给药后约3小时动物#6501呕吐

[0185] 第1天:给药后约3小时动物#6516呕吐

[0186] 第5天:观察到动物#6509胃痛

[0187] • 粉末ER小组:

[0188] 未观察到呕吐或胃痛

[0189] 剂量组间的庚酸

[0190] 总之,结果如预期,三庚酸甘油酯释放庚酸。参考图22,三庚酸甘油酯主要在肝脏

中代谢为C7脂肪酸和酮体,它们经由循环而分布到其它组织以提供能量来源。油小组中无三庚酸甘油酯值。所有三庚酸甘油酯油均转化为C7。

[0191] 在粉末小组中观察到痕量三庚酸甘油酯。粉末基质可导致脂肪酶作用延迟,此延迟使C7释放减缓。粉末ER小组释放比粉末小组略微更高水平的庚酸,但不及油高。

[0192] 能量代谢物

[0193] 如图23和24中可见, β 羟基水平上升高出静息状态10倍,而酮体在第1天至第7天不增加,指示无酮病机会。

[0194] 参考图25和26,观察到谷氨酸和天冬氨酸增加且粉末具有比粉末ER更高水平的两种代谢物。谷氨酸和天冬氨酸是葡萄糖异生氨基酸且可提供新型能量来源。

[0195] 图27至29展示在给药后第1天和第7天其它代谢物的PK概况:A) 庚二酸、B) 3-羟基丙酸酯和C) 丙酰甘氨酸。与粉末相比,油具有最高量的庚二酸。全部3个组中的3-羟基丙酸酯均增加,而粉末-ER具有最小增加和最低水平。对于油和粉末-ER,丙酰甘氨酸基本为零,而粉末给药引起增加。总之,粉末ER产生最少量的多余代谢物。

[0196] 所有代谢物的PK概况示于图30中。代谢物包括三庚酸甘油酯、C4(羟基和酮基)、C5(羟基和酮基)、庚酸、庚二酸、戊二酸、天冬氨酸、谷氨酸、丙氨酸和3-羟基丙酸。

[0197] 粉末和粉末-ER的结果与油的结果比较示于图31至40中。在所有治疗中,粉末ER使C5-羟基水平上升最多,这指示其对于向细胞运送脂肪酸最有效。观察到粉末在第1天与第7天之间的差异。第7天的水平低于第1天,在第1天的240min时达到尖峰,这指示可更长时间地进行PK取样。粉末-ER给药产生最低水平的庚二酸。粉末比粉末-ER具有更高的天冬氨酸释放。粉末比粉末-ER具有更高水平的谷氨酸和丙氨酸。粉末还比粉末-ER具有更高水平的3-羟基丙酸酯。

[0198] 根据存在已久的专利法公约,术语“一个/种(a,an)”和“所述”在本申请(包括权利要求书)中使用是指“一个/种或多个/种”。

[0199] 除非明确指示仅是指替代物或替代物相互排斥,否则权利要求书中使用术语“或”意谓“和/或”。尤其预期使用术语“或”的任何项目列表均意谓任何那些所列项目还可特定地自相关实施方案排除。

[0200] 在整个本说明书中,术语“约”用于指示某一值包括被用来测定该值的装置或方法的误差的标准偏差。

[0201] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有本申请所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。尽管在本申请的实践或测试中可使用与本文所述那些类似或等效的任何方法和材料,但在本文中描述代表性方法和材料。

[0202] 本文所列的专利描述本领域中的通用技术且以引用方式整体并入本文中用于所有目的且其程度如同每一个特定地且个别地指示为以引用方式并入一般。在引用参考案与本说明书出现任何矛盾的情形下,本说明书将占主导。在描述本申请的实施方案时,清楚起见采用特定术语。然而,本发明不欲限制为由此选择的特定术语。本说明书中均不应认为限制本发明的范围。呈现的所有实施例均为代表性和非限制性的。鉴于以上教导,如本领域技术人员所了解,在不偏离本发明的情形下可对上述实施方案进行修改或改变。



图1

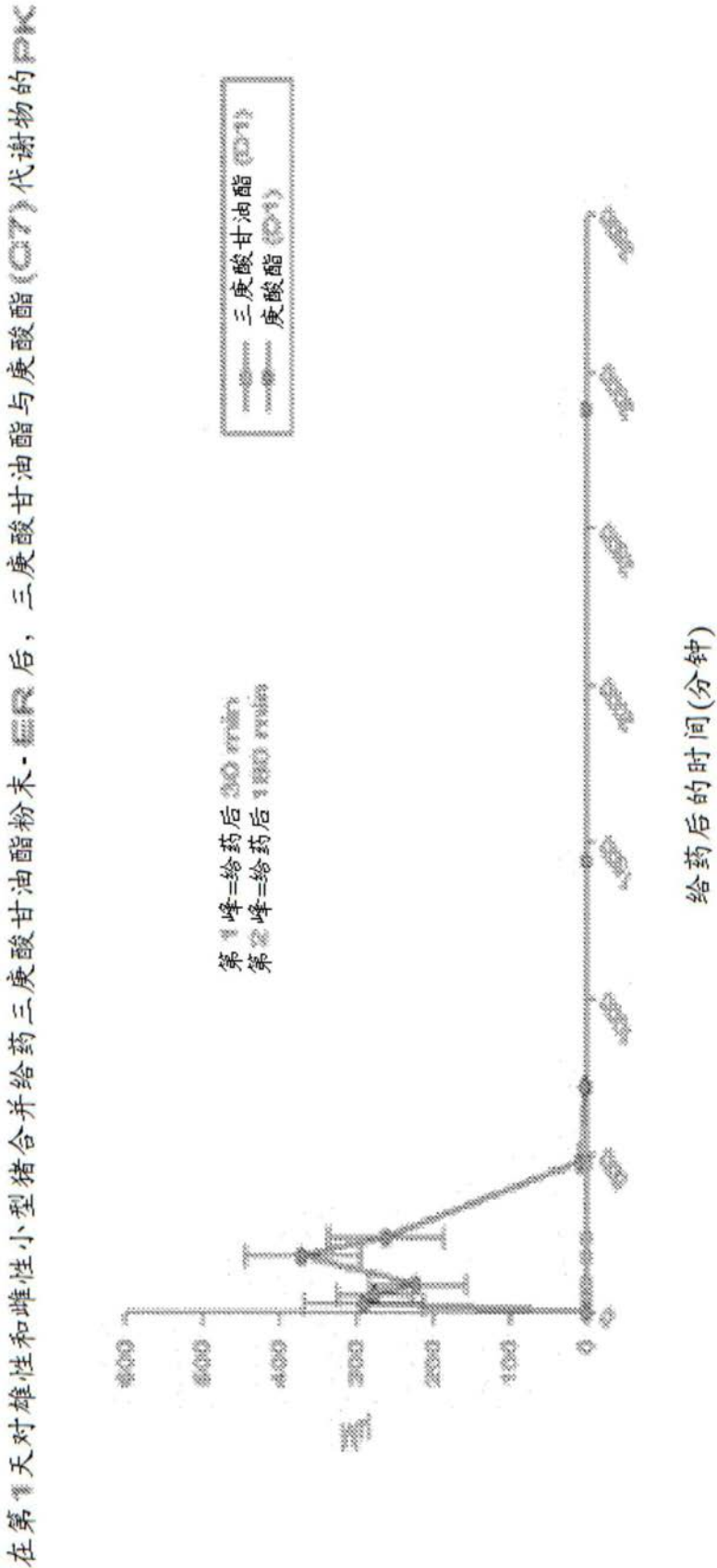


图2

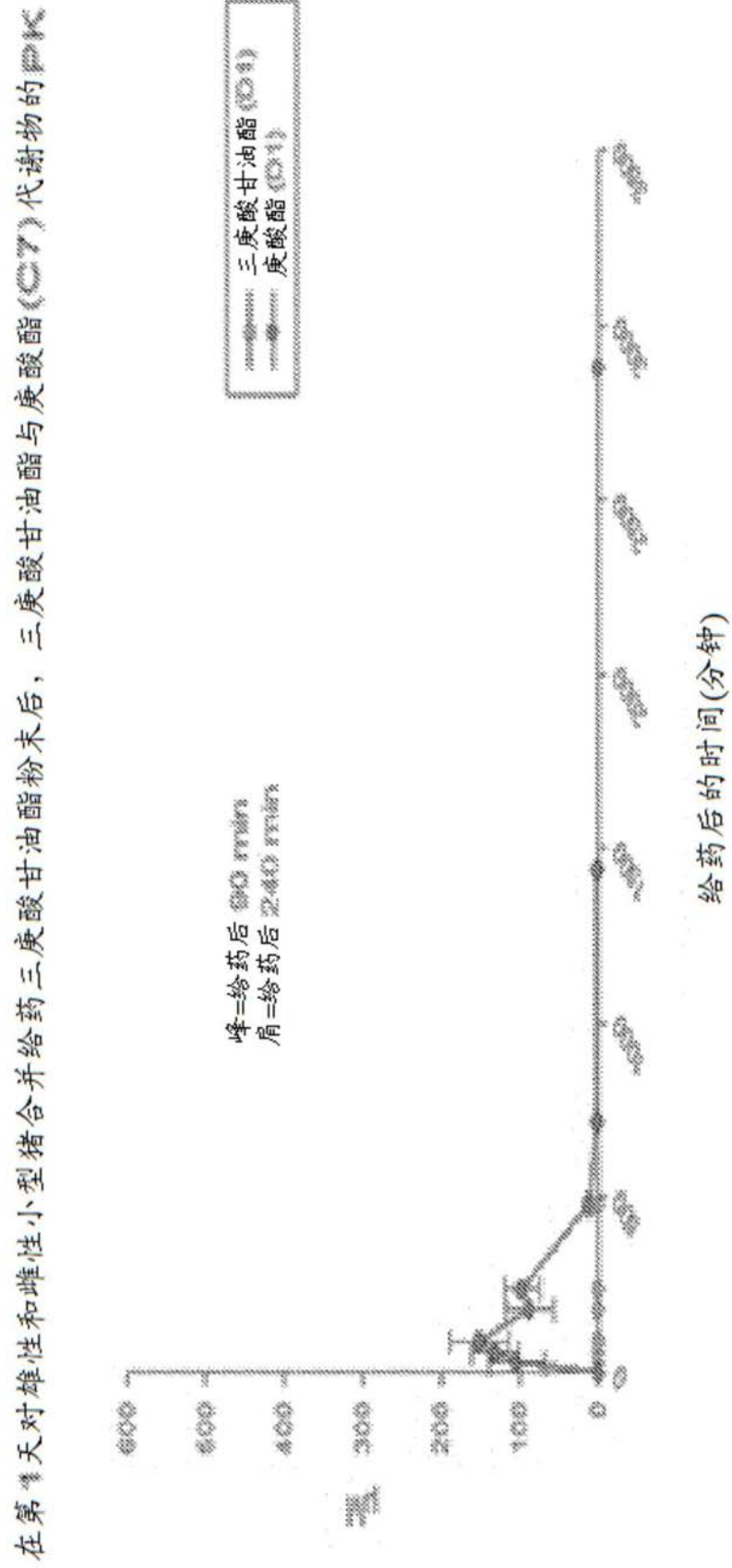
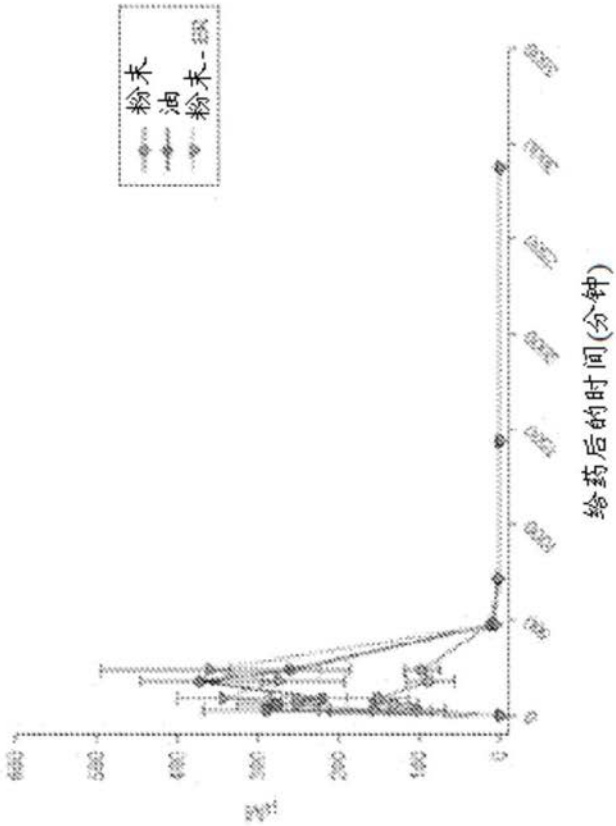


图3

直至48小时时间点的PK

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三度酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，度酸酯(C7)代谢物的PK



在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-经皮后, 经-羟基丁酸 (C4-OH) 与经-羟基戊酸 (C5-OH) 代谢物的PK

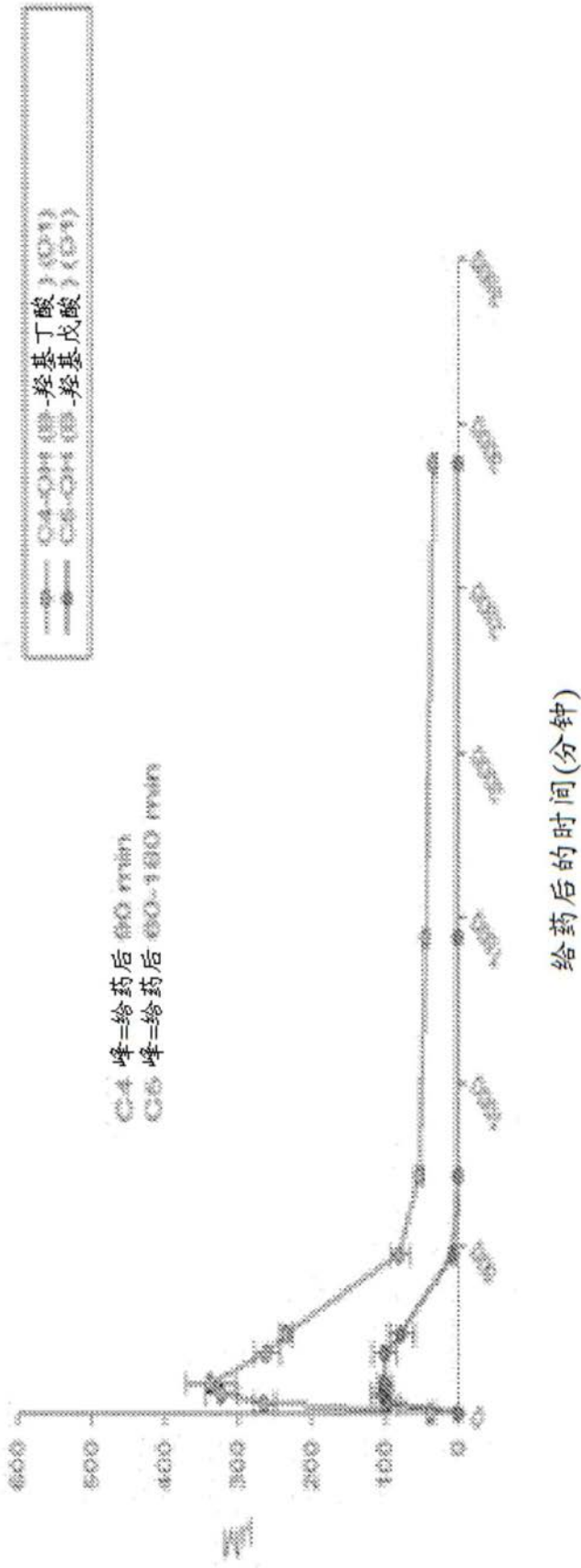


图5

在第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后, 羟基丁酸(C4-OH)与
羟基戊酸(C5-OH)代谢物的PK

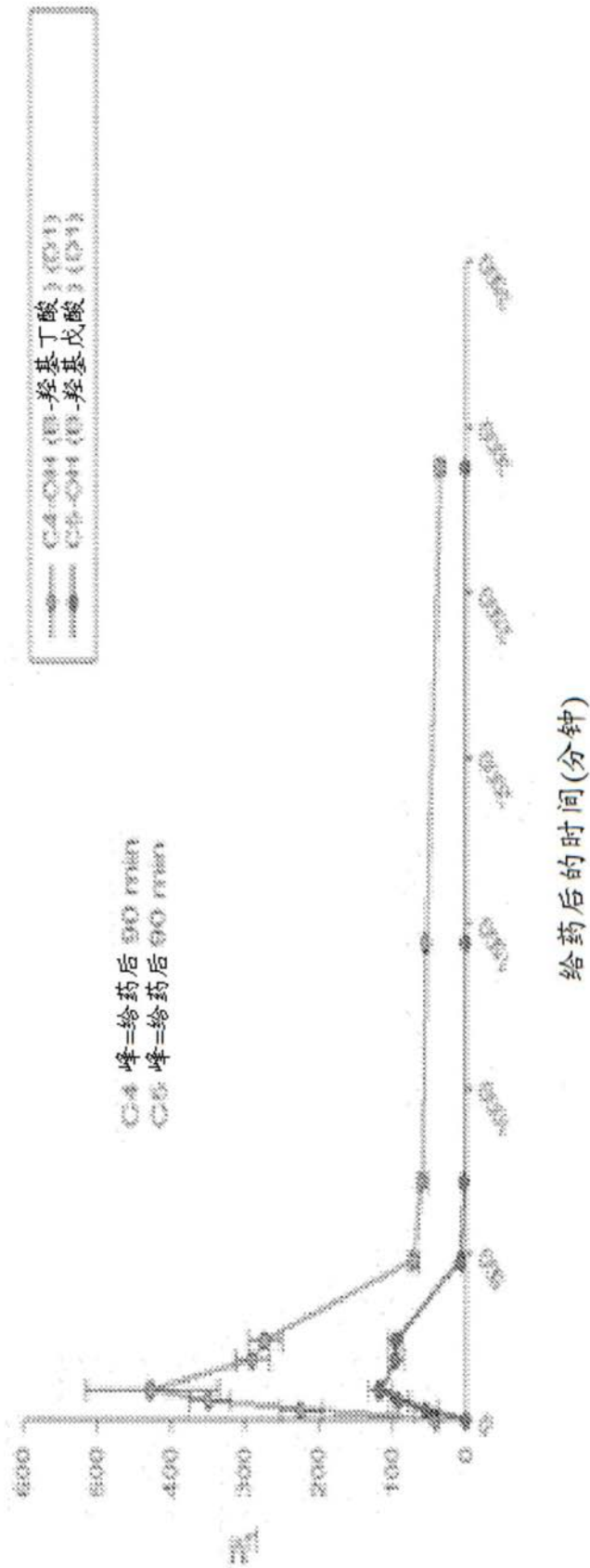


图6

在第11天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后， β -羟基丁酸(C4-OH)与
 β -羟基戊酸(C5-OH)代谢物的PK

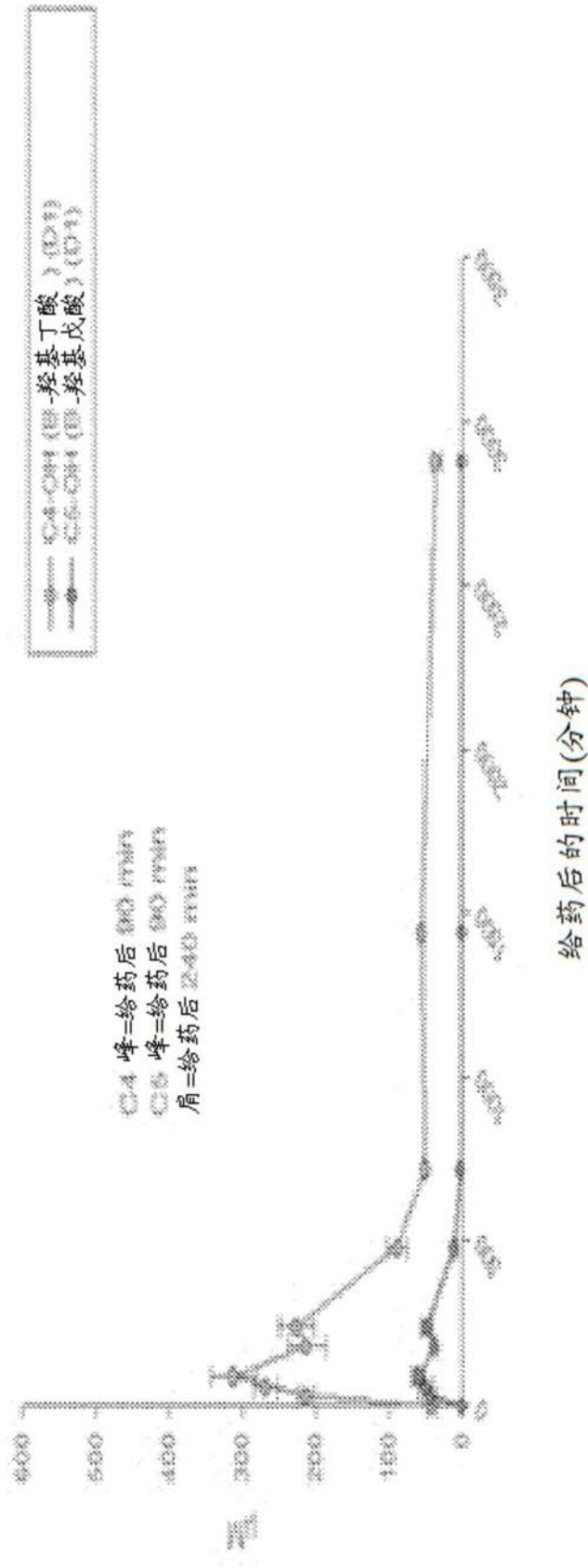
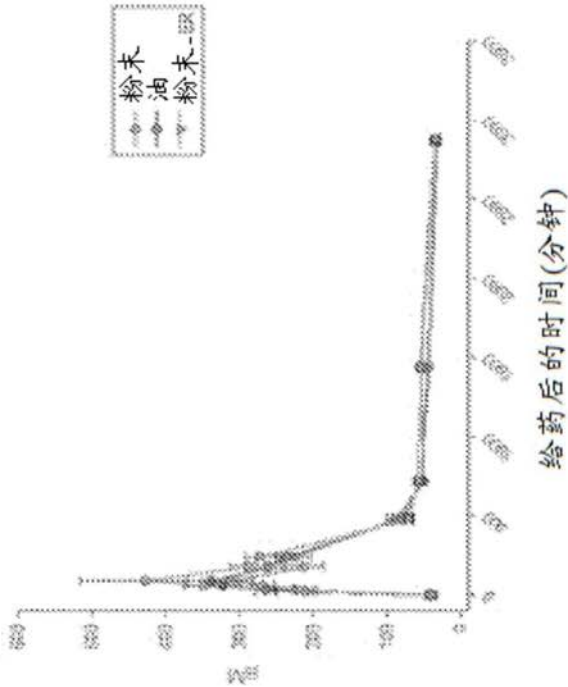


图7

直至48小时时间点的PK

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三度酸甘油酯油、粉末和粉末-BA后，B-羟基丁酸 (C4-OH) 代谢物的PK



直至8小时时间点的PK

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三度酸甘油酯油、粉末和粉末-BA后，B-羟基丁酸 (C4-OH) 代谢物的PK

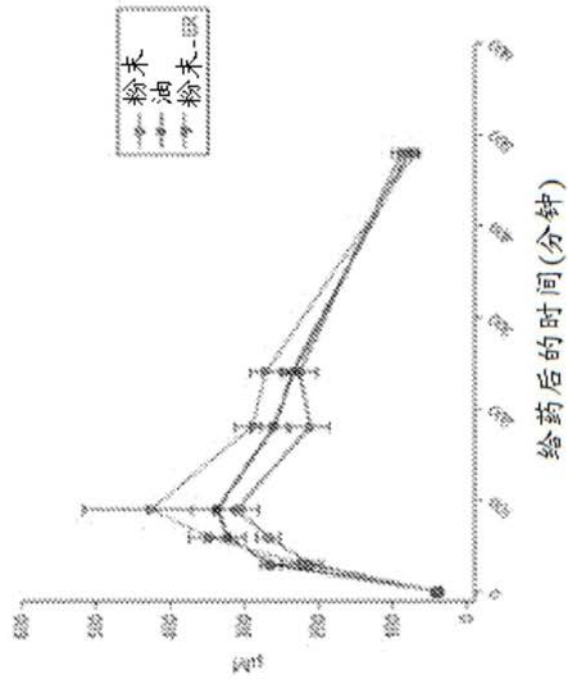
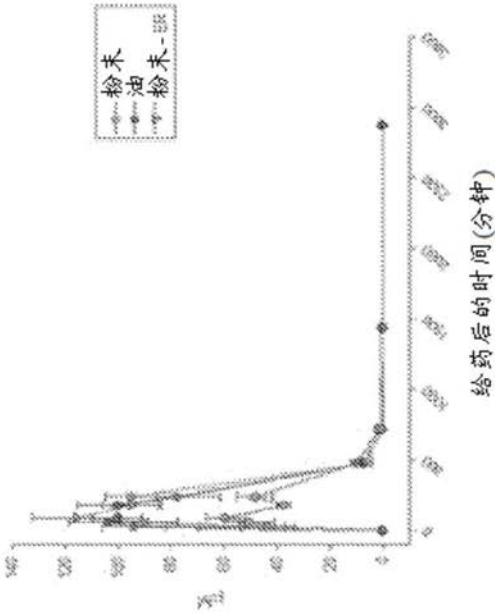


图8

直至 48 小时时间点的 PK

在第 1 天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、
粉末和粉末-β-羟基戊酸 (CS-OH) 代谢物的 PK



直至 8 小时时间点的 PK

在第 1 天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、
粉末和粉末-β-羟基戊酸 (CS-OH) 代谢物的 PK

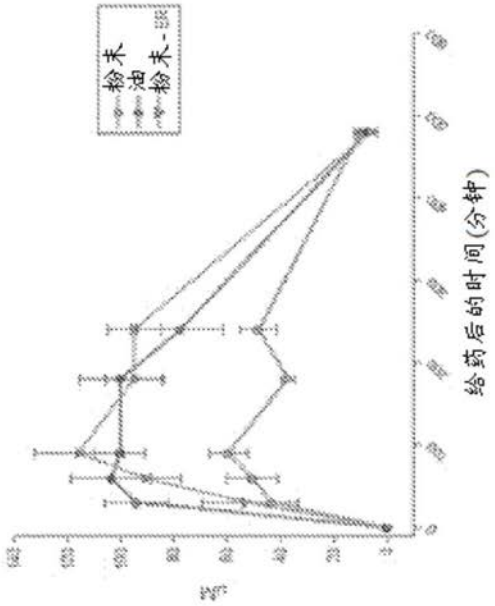


图9

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-ER后，天冬氨酸酯的水平

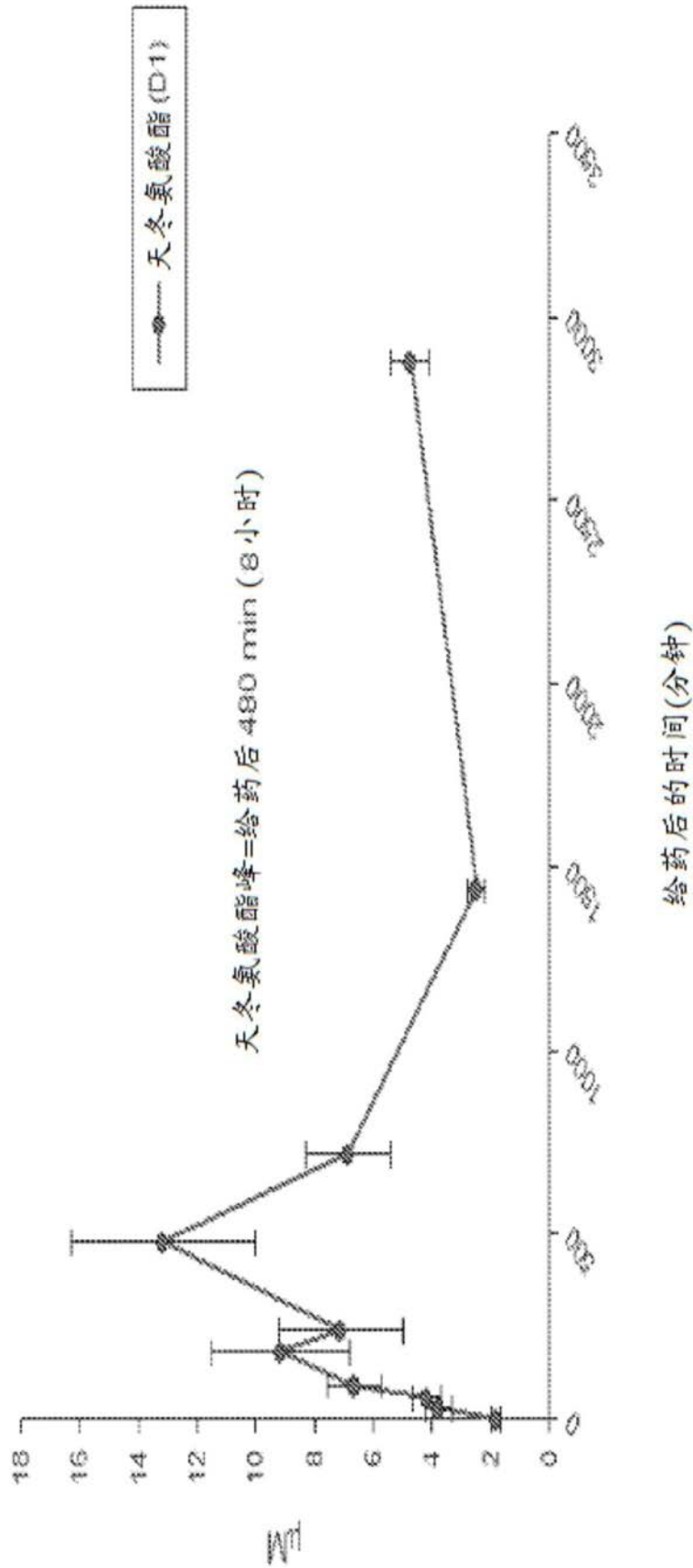


图10

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后，天冬氨酸酯的水平

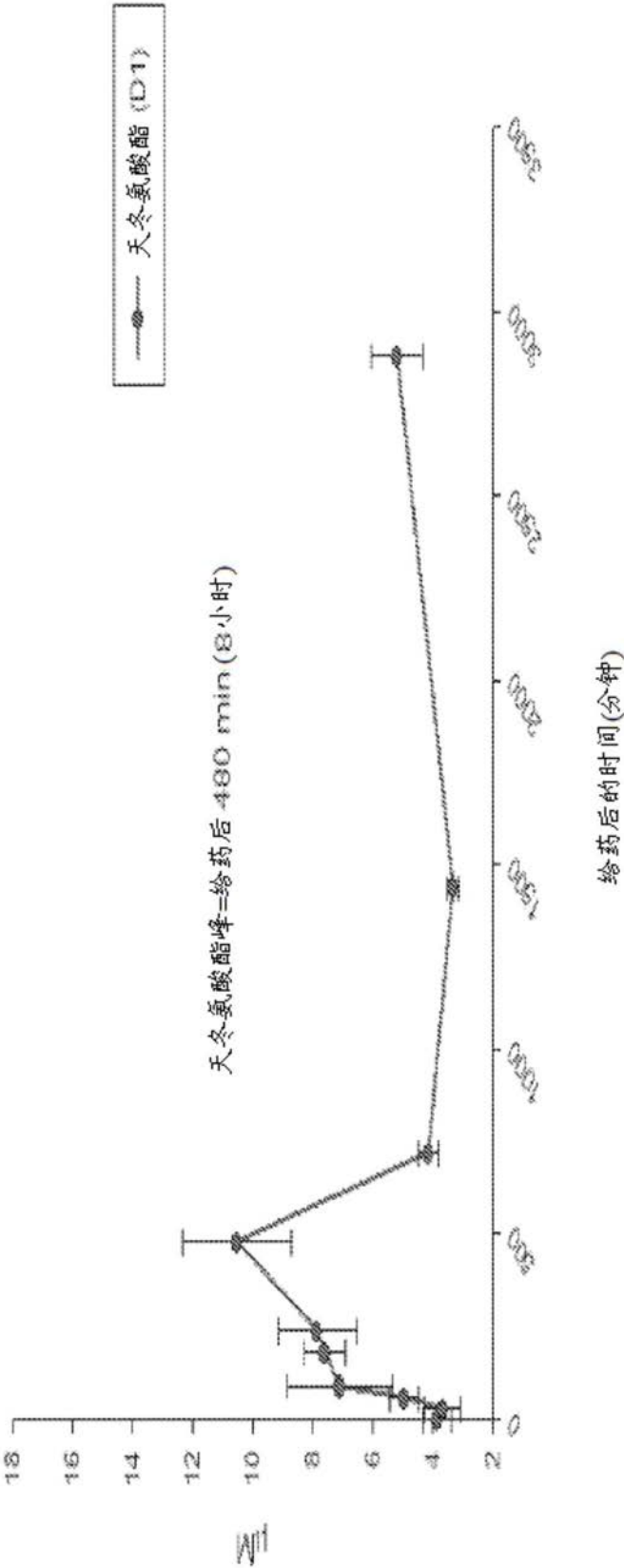


图11

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后，天冬氨酸酯的水平

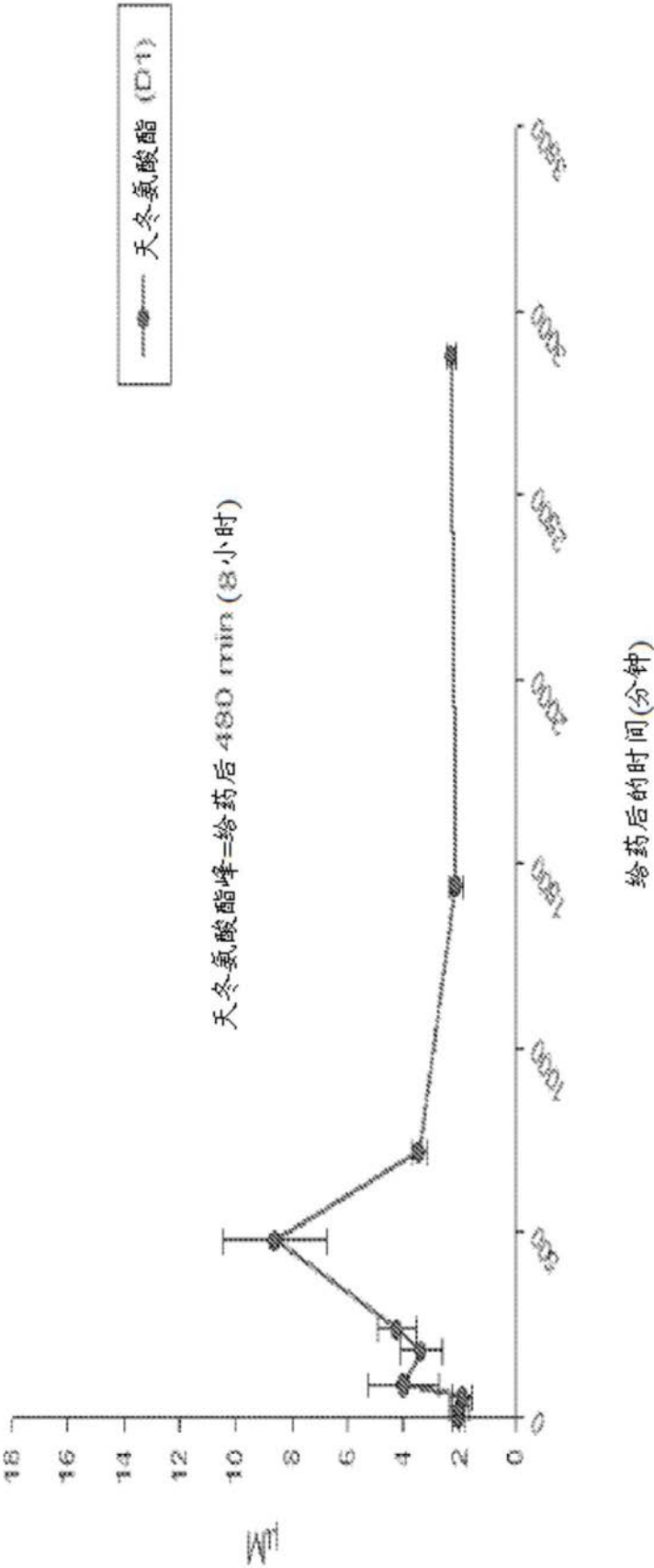


图12

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末-EMR后，谷氨酸酯的水平



图13

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后，谷氨酸酯的水平

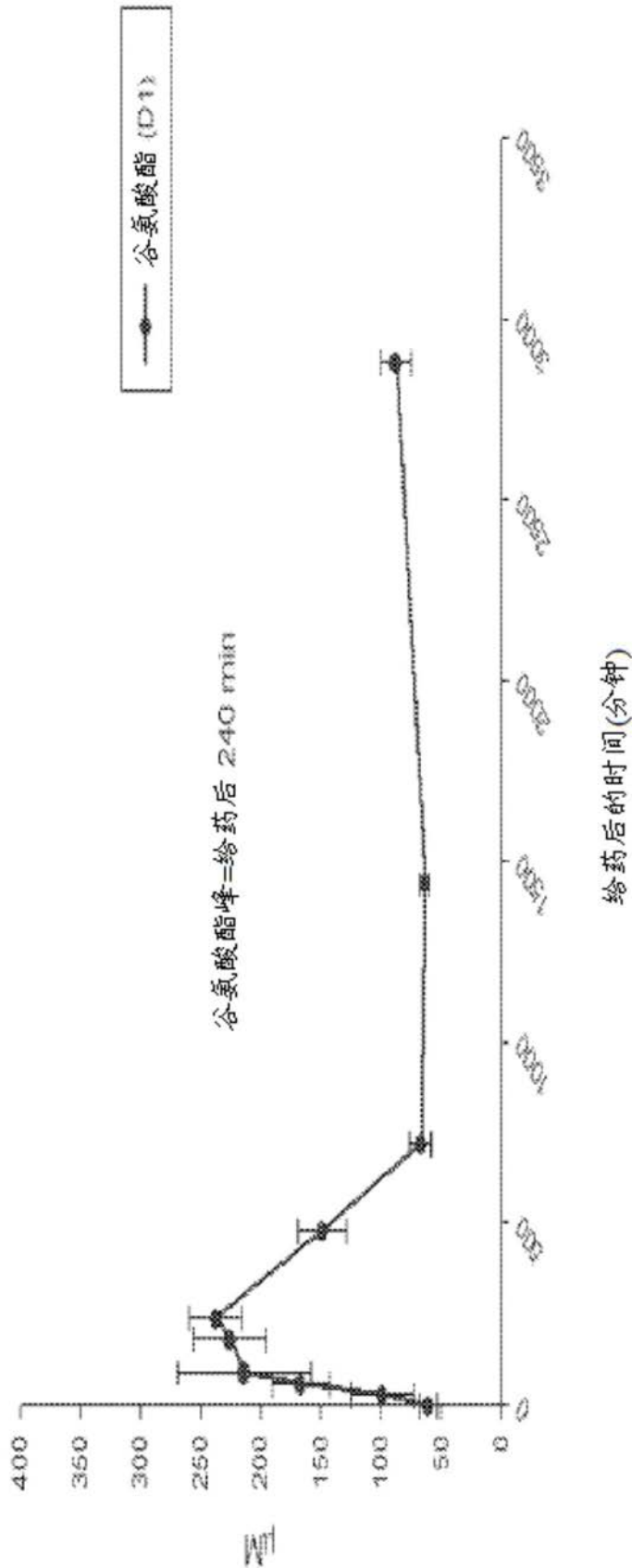


图14

在第1天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后，谷氨酸酯的水平

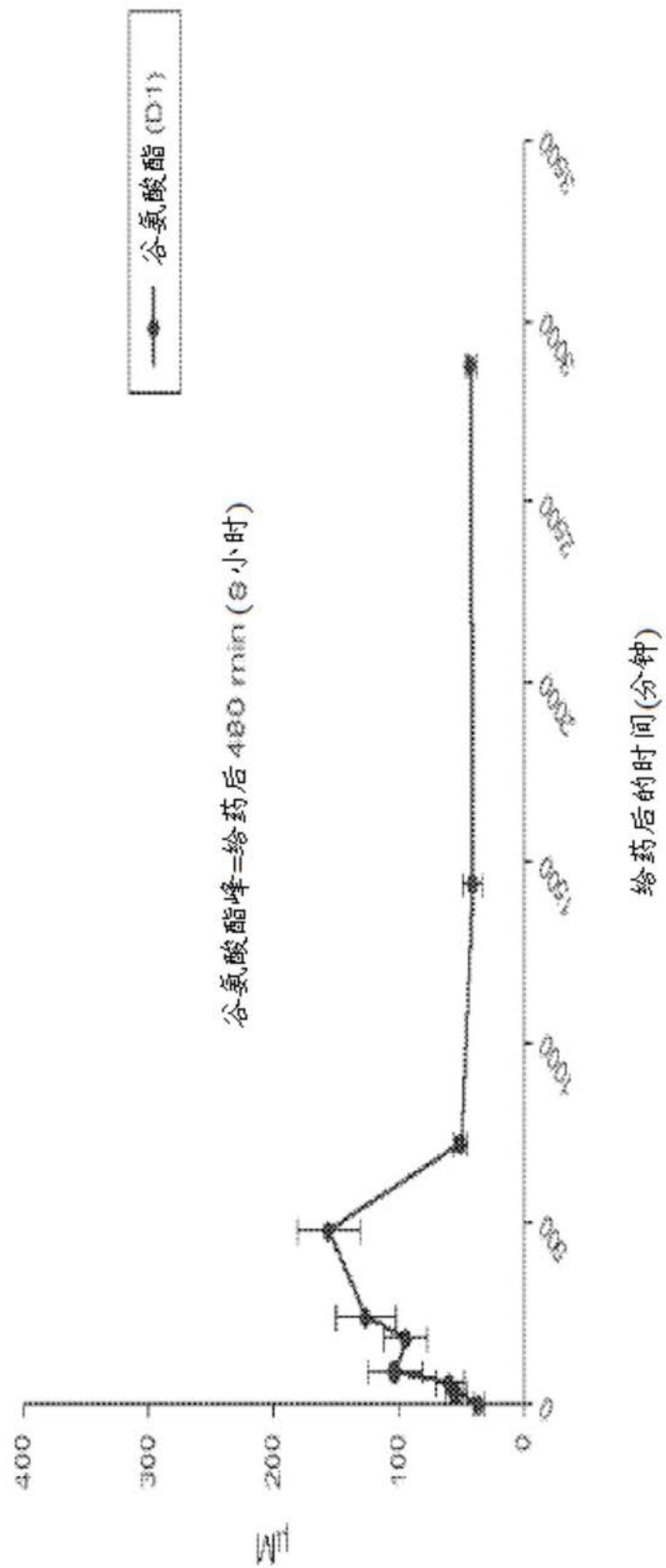


图15

在第7天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末- C_{18} 后,庚二酸、3-羟基丙酸酯和丙酰甘氨酸代谢物的 C_{18}

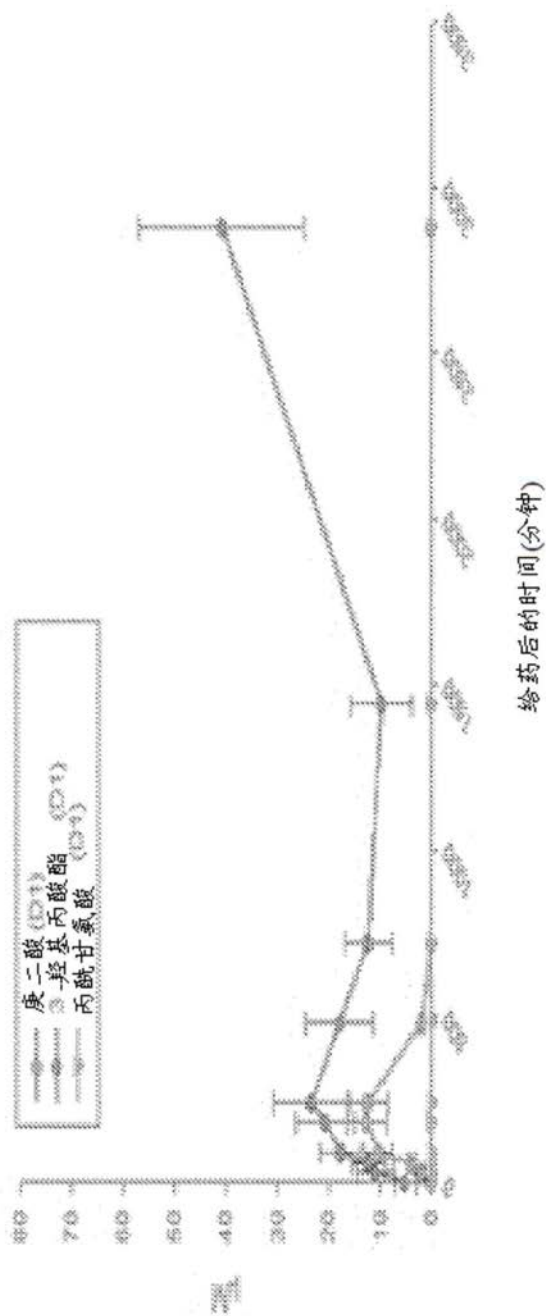


图16

在第 1 天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后，庚二酸、3-羟基丙酸酯和丙酰甘氨酸代谢物的 PK

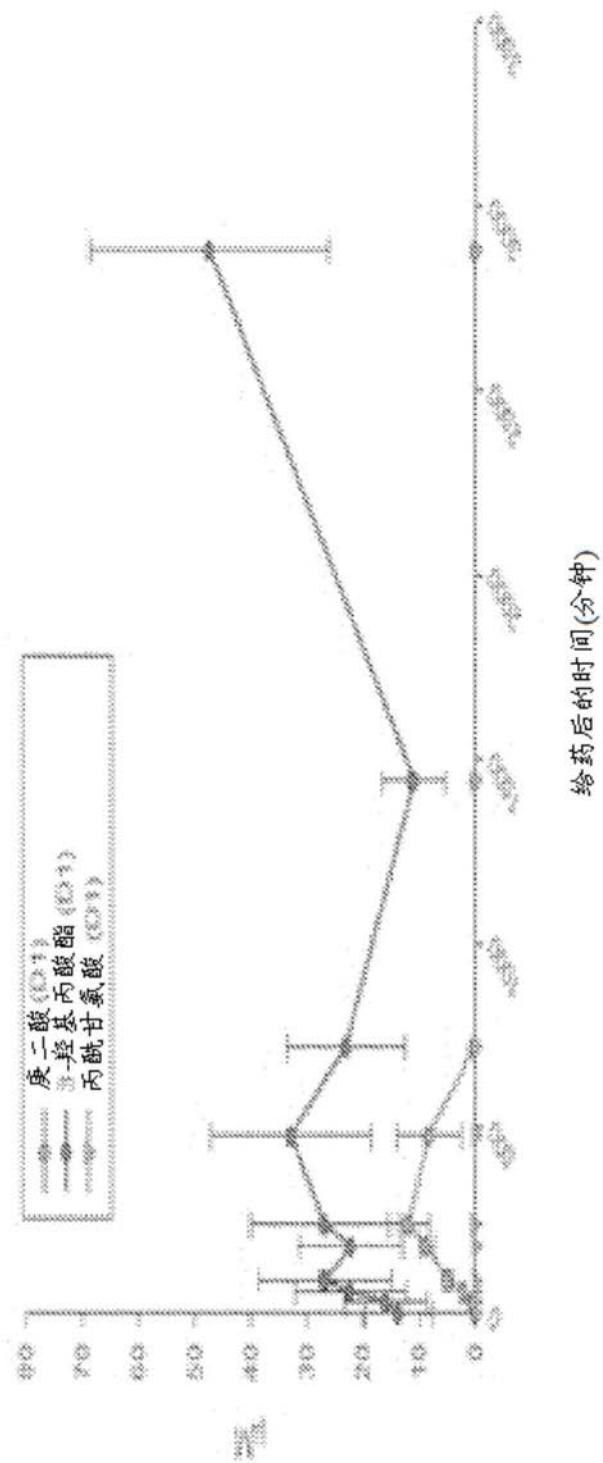


图17

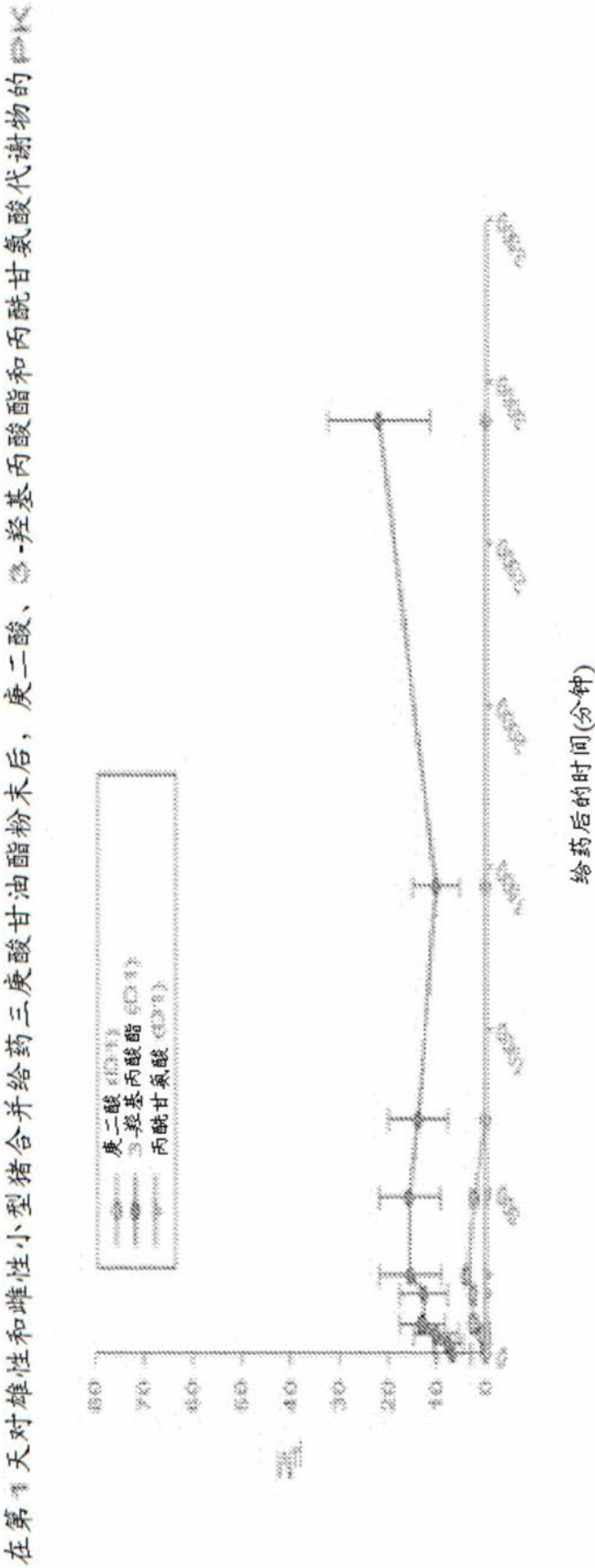


图18

在第 1 天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油后每一点的平均能量和另类代谢物

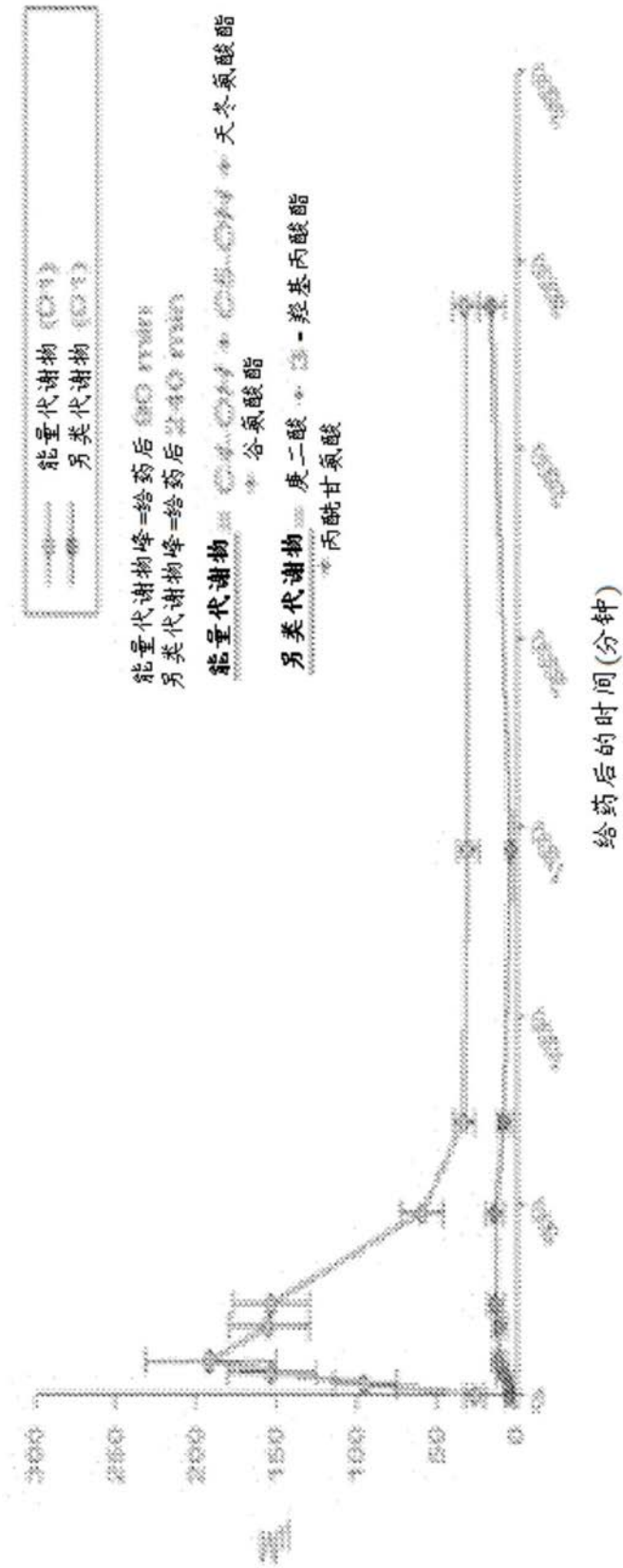


图20

在第3天对雄性和雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯粉末后每一点的平均能量和另类代谢物

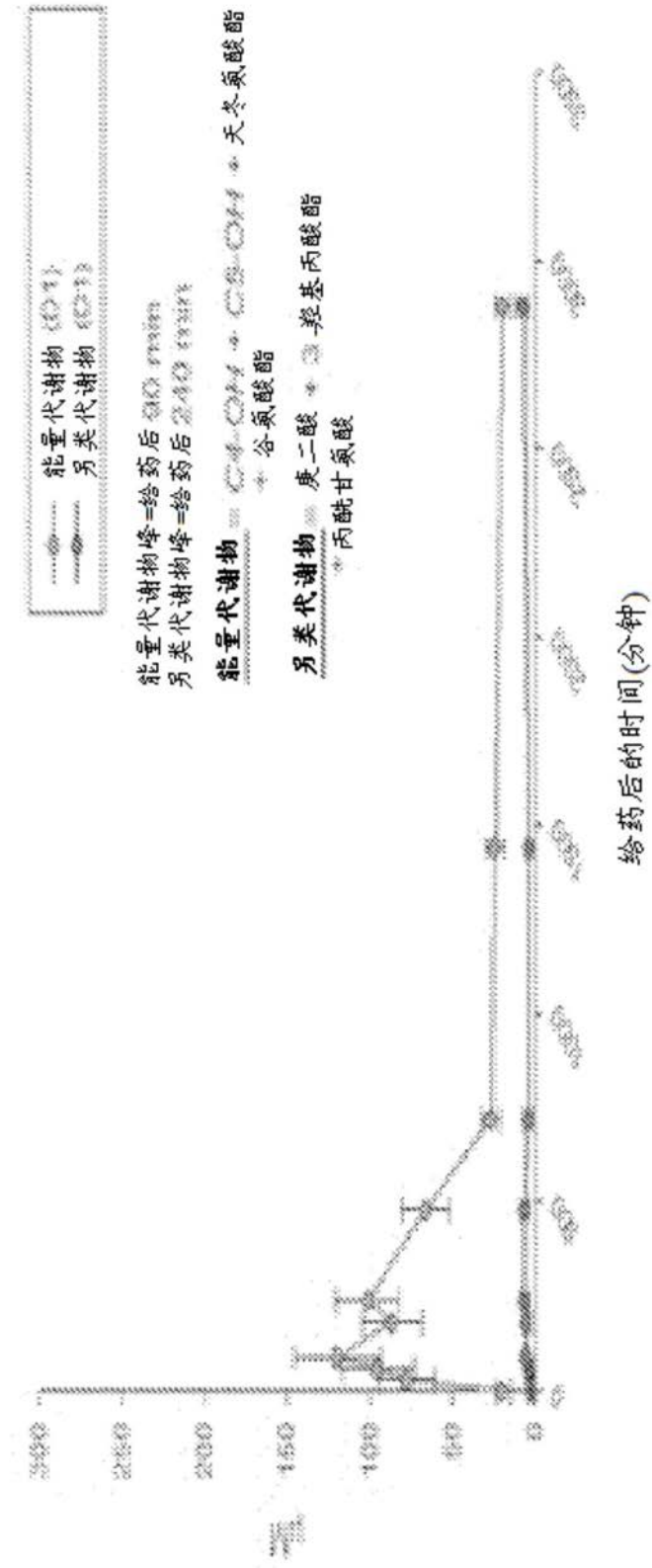


图21

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，
庚酸(C7)代谢物的PK

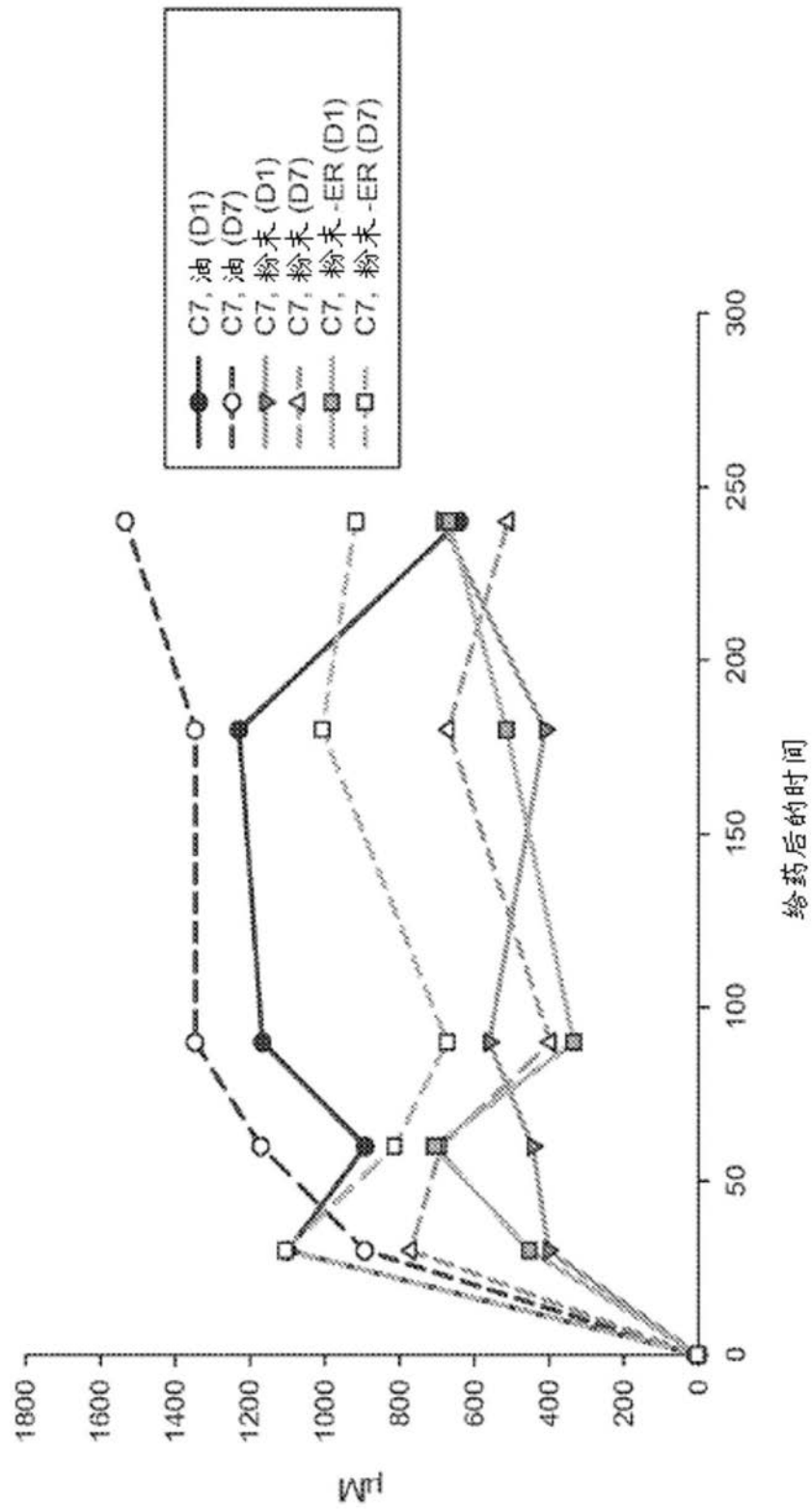


图22

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，C4代谢物的PK

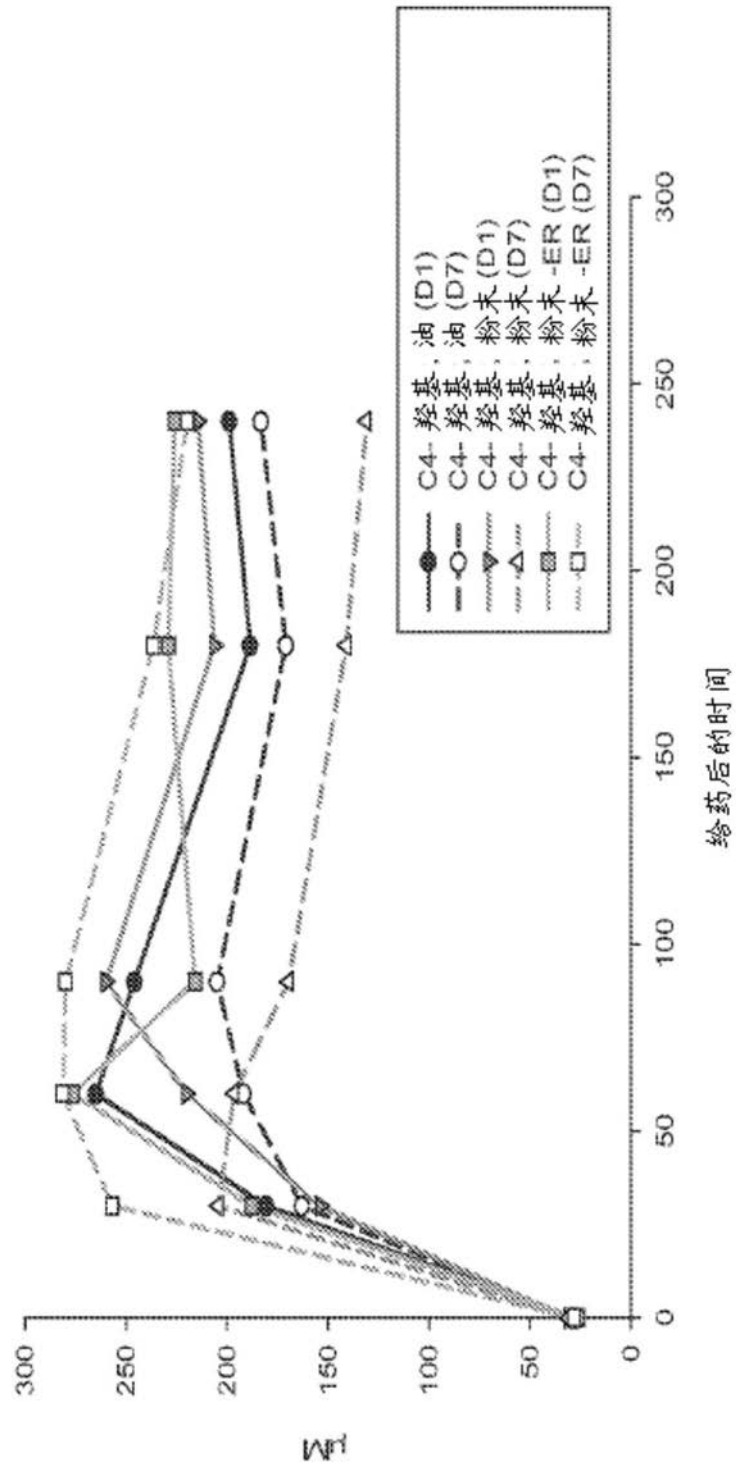


图23

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，
C5代谢物的PK

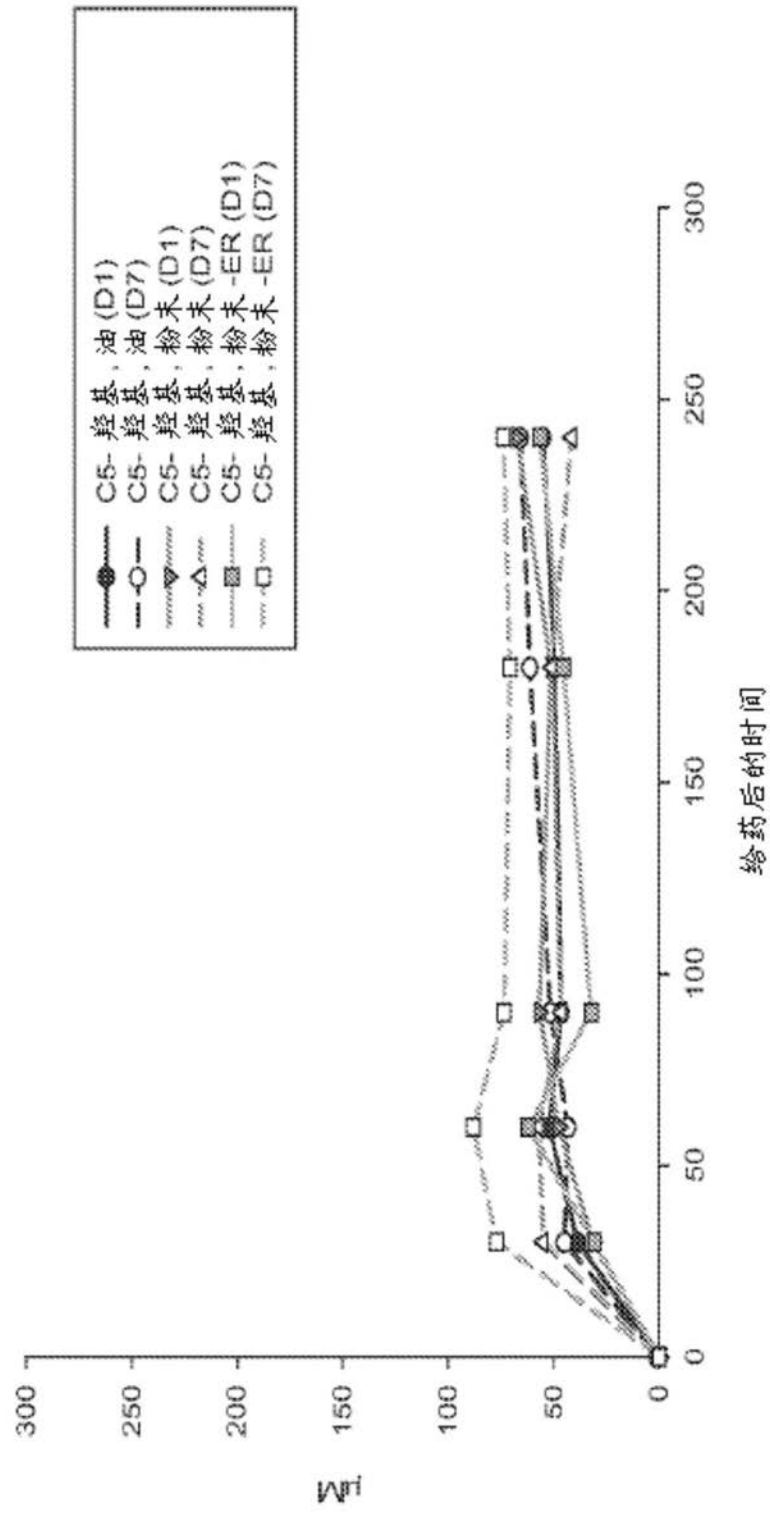


图24

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，天冬氨酸代谢物的PK(标准化为丙氨酸)

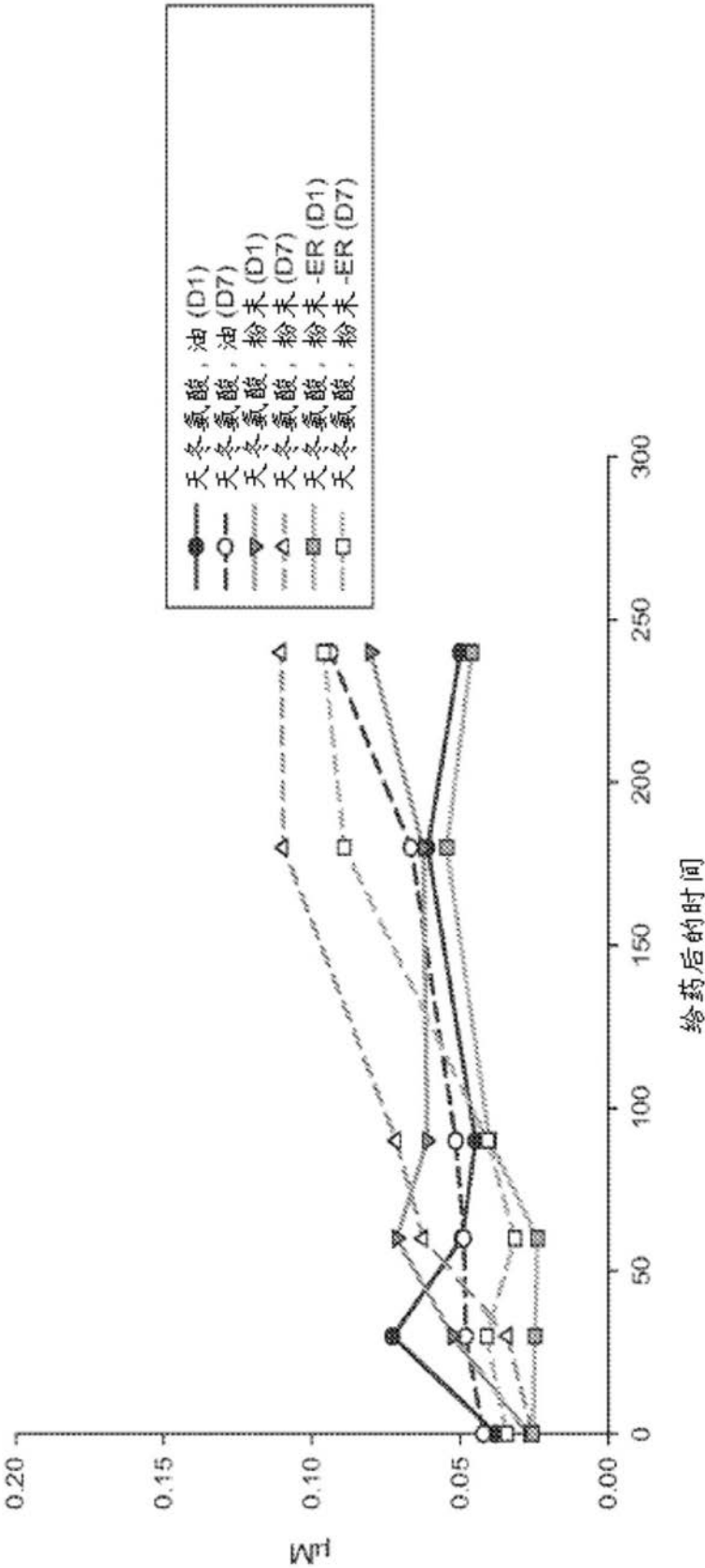


图25

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后,谷氨酸代谢物的PK(相对于丙氨酸)

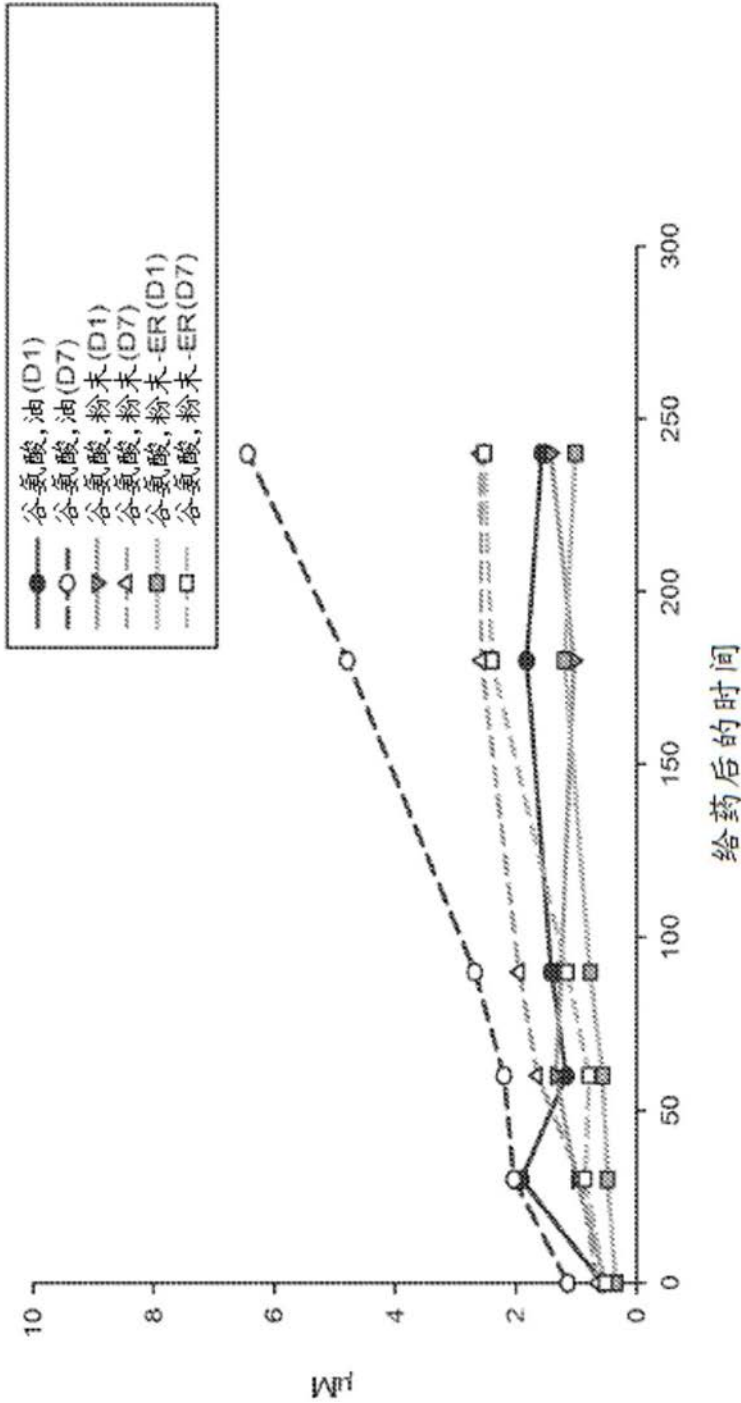


图26

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，
庚二酸代谢物的PK

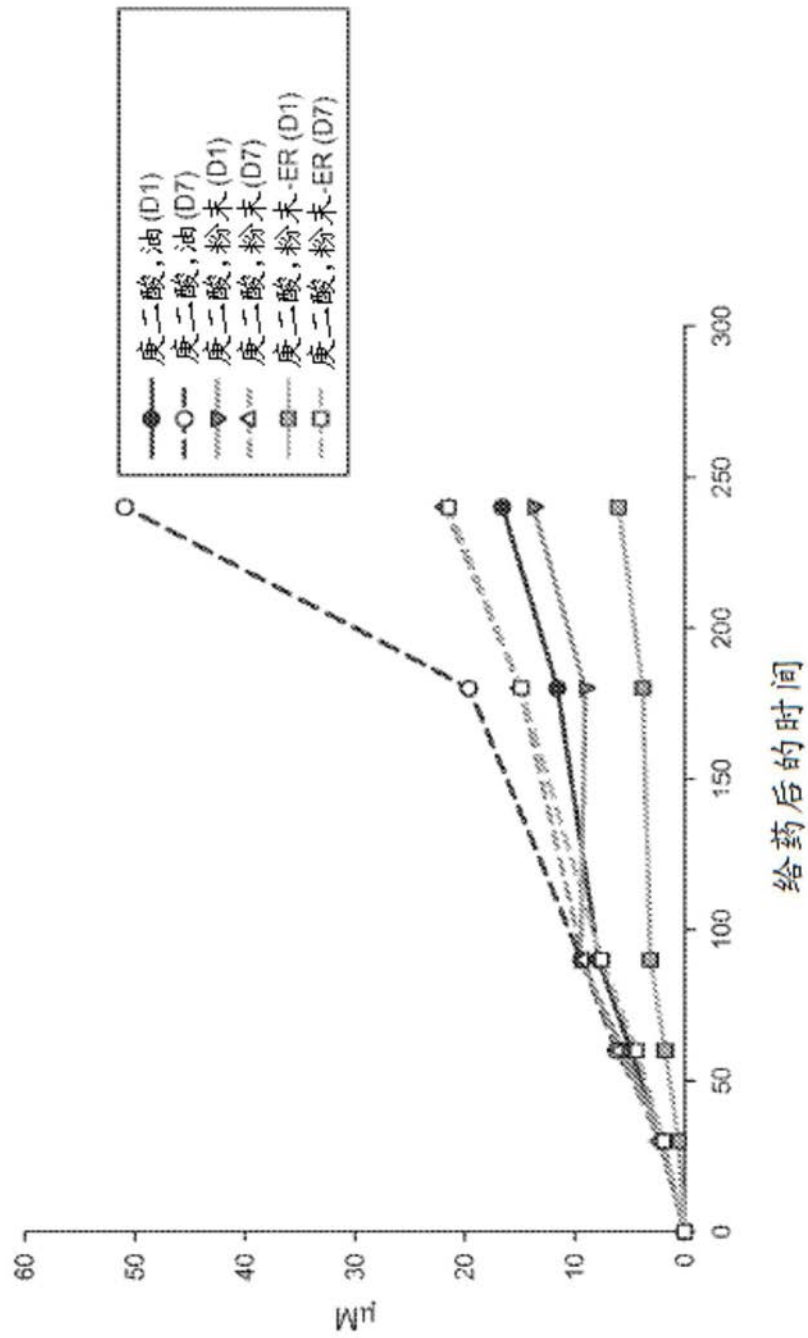


图27

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，
3-羟基丙酸酯代谢物的PK

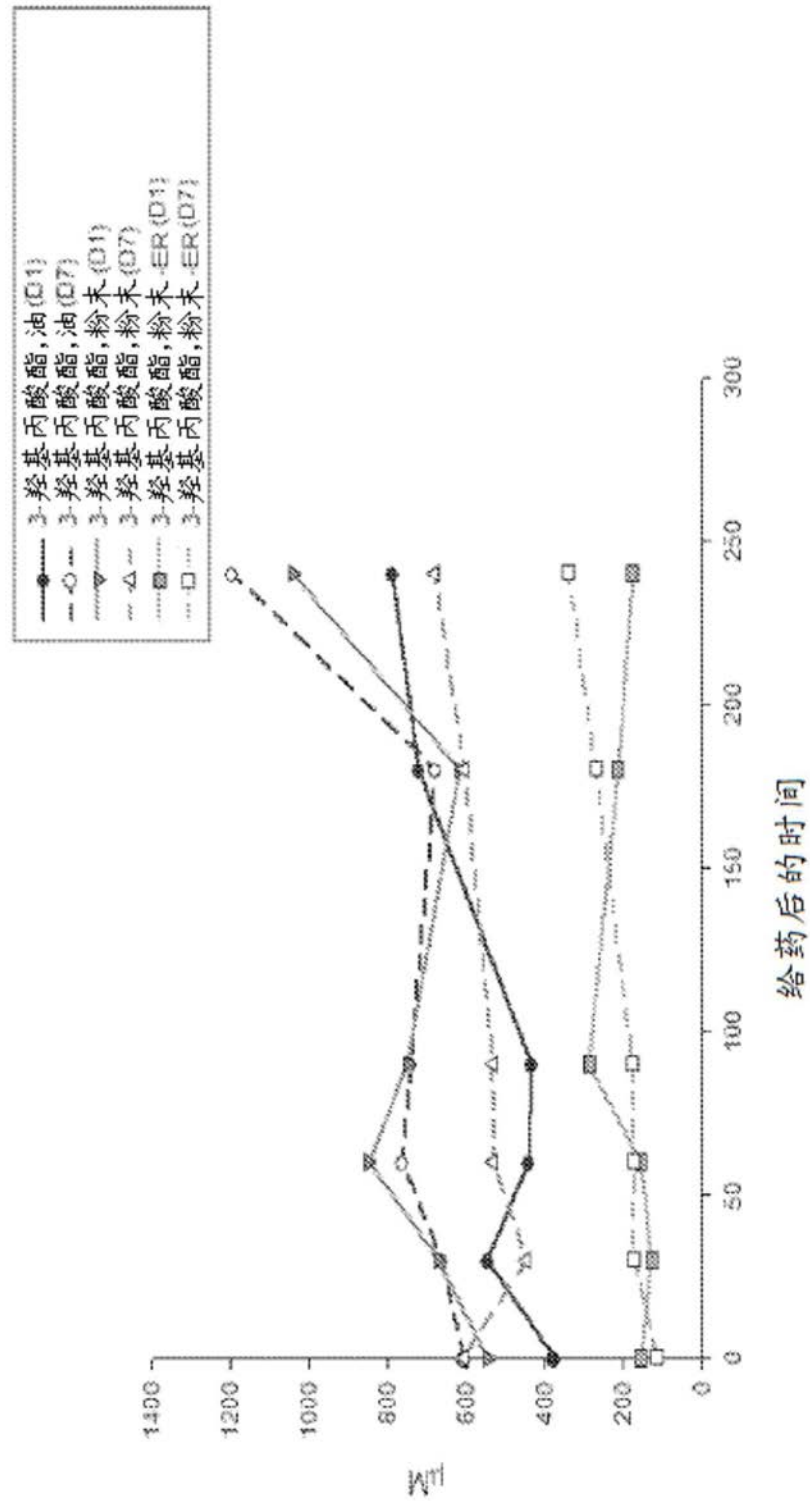


图28

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，
丙酰甘氨酸代谢物的PK

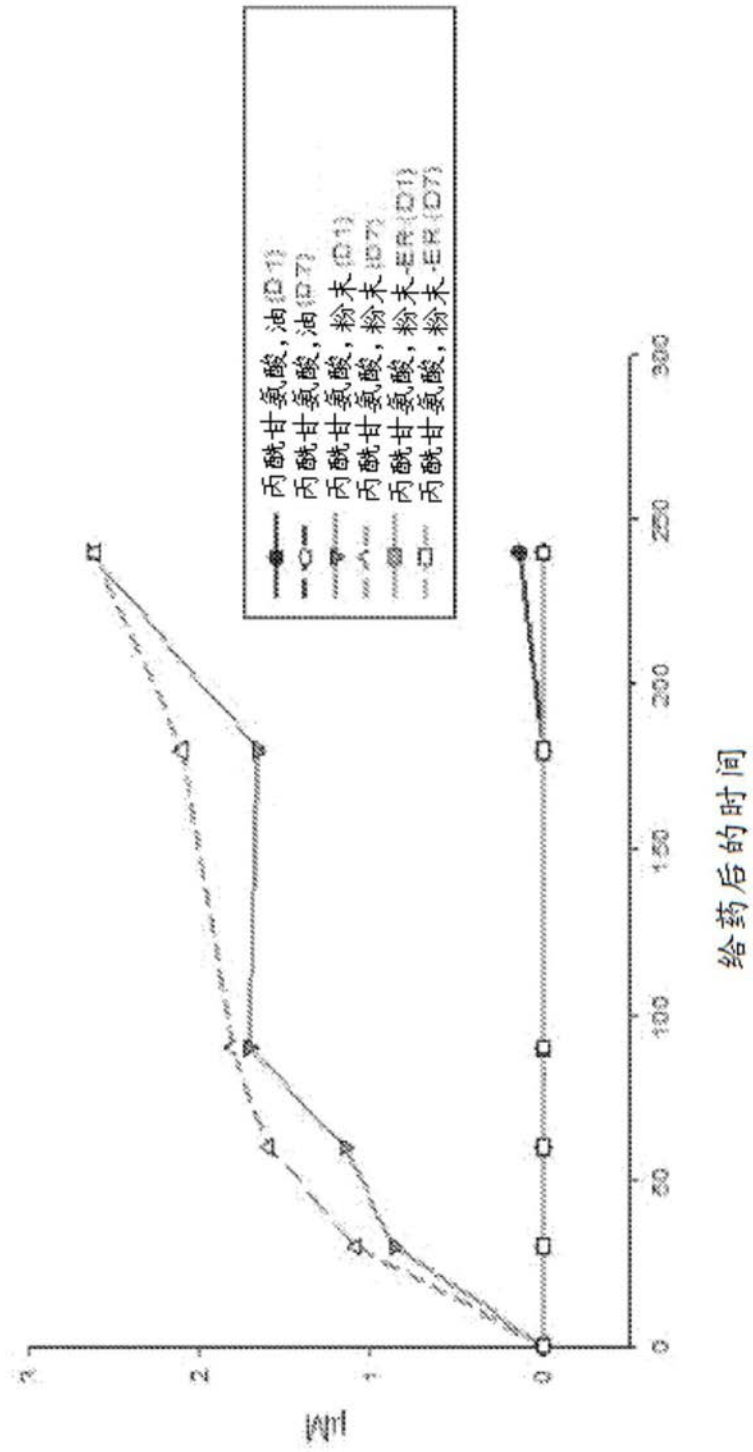


图29

在第1天和第7天对雄性/雌性小型猪合并给药三庚酸甘油酯油、粉末和粉末-ER后，
在PK时间点期间的所有代谢物的总和

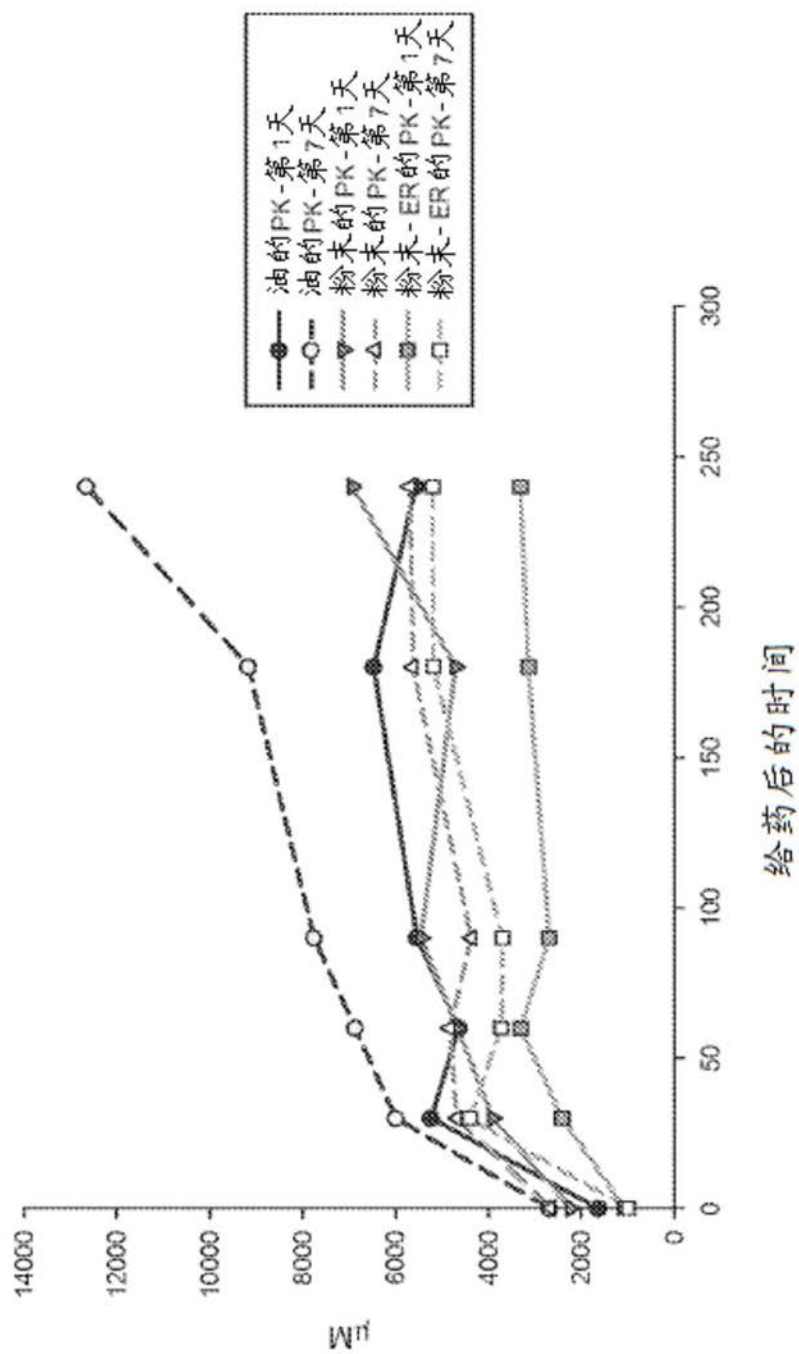


图30

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,C4-羟基代谢物的PK(相对于油给药的倍数改变)

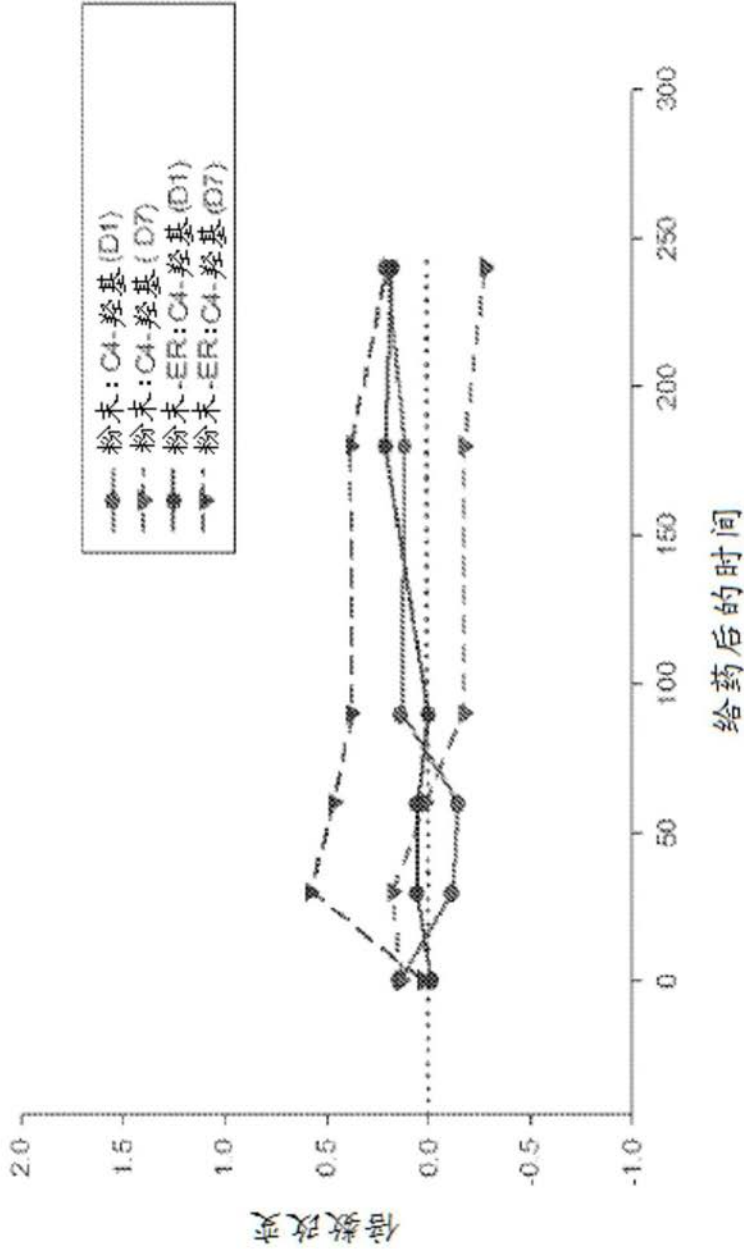


图31

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,C5-羟基代谢物的PK(相对于油给药的倍数改变)

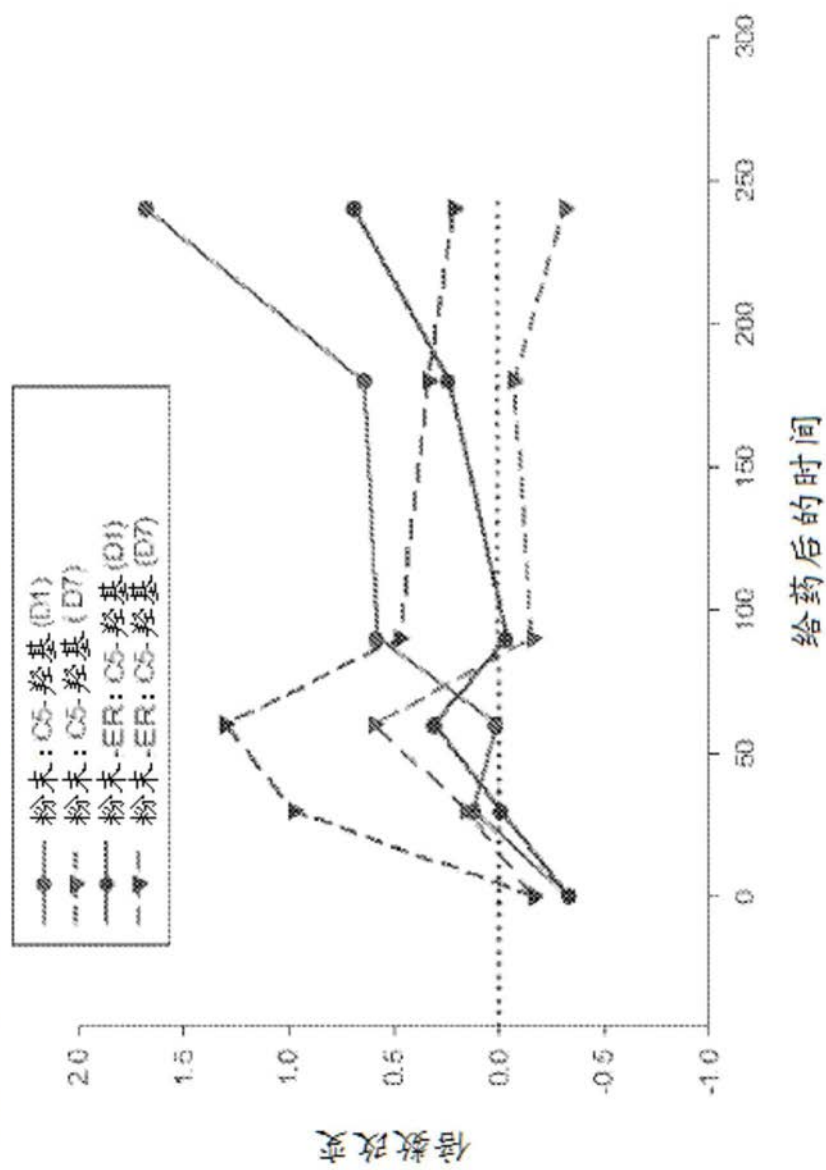


图32

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,庚酸代谢物的PK(相对于油给药的倍数改变)

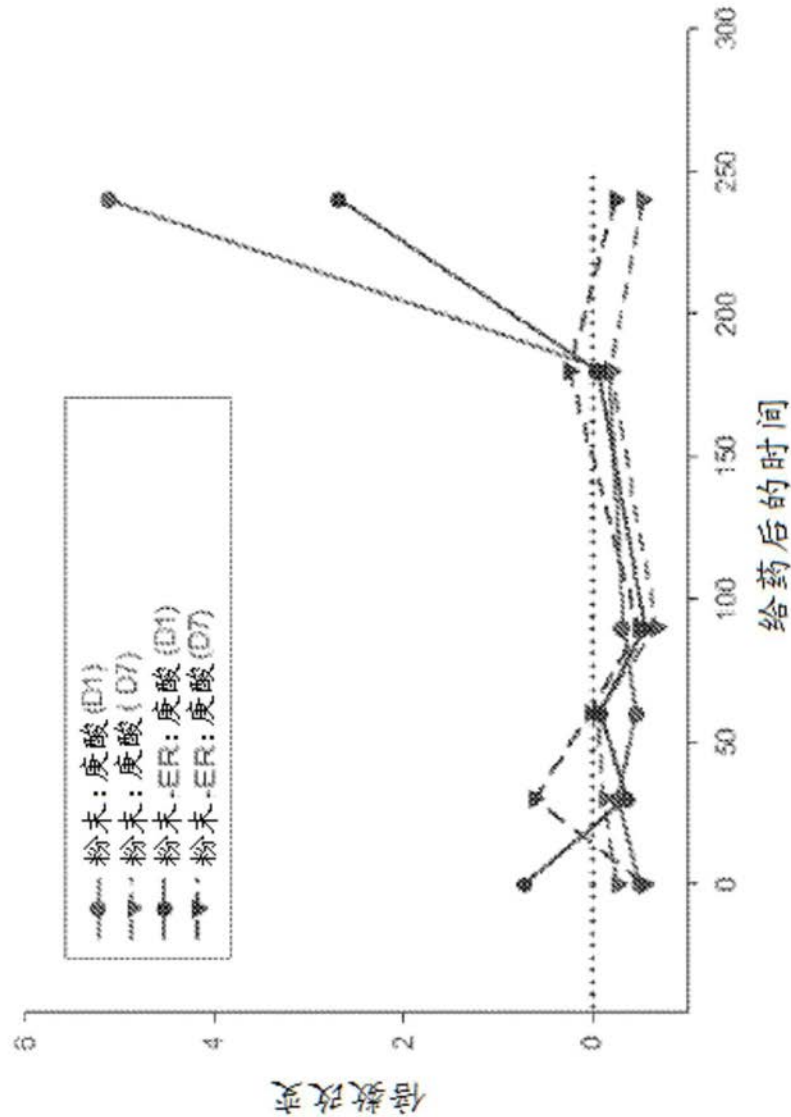


图33

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,庚二酸代谢物的PK(相对于油给药的倍数改变)

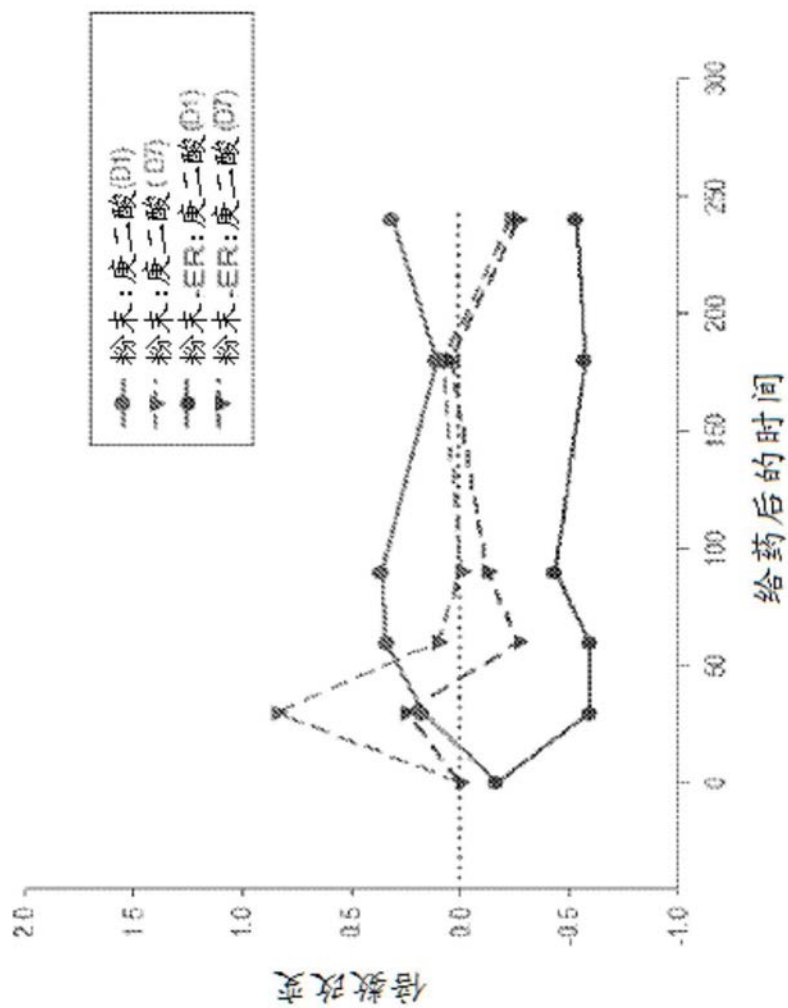


图34

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,戊二酸代谢物的PK
(相对于油给药的倍数改变)

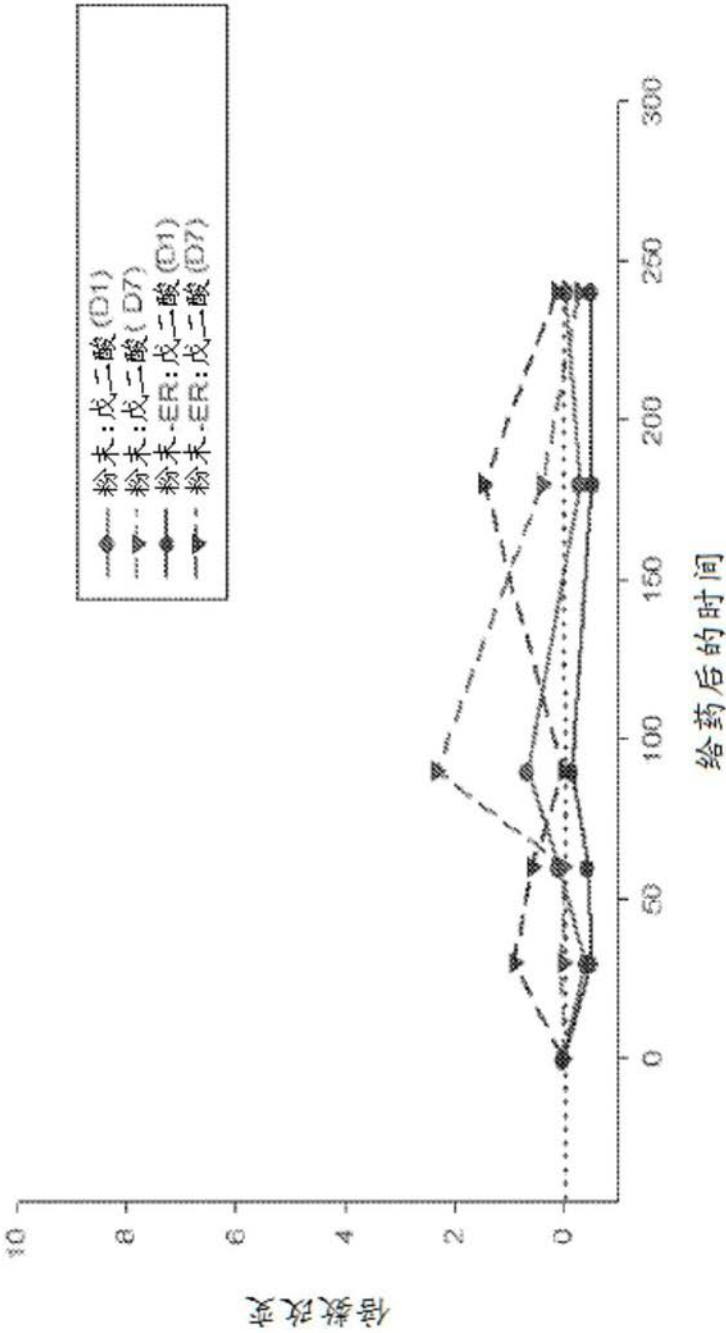


图35

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,天冬氨酸代谢物的PK
(相对于油给药的倍数改变)

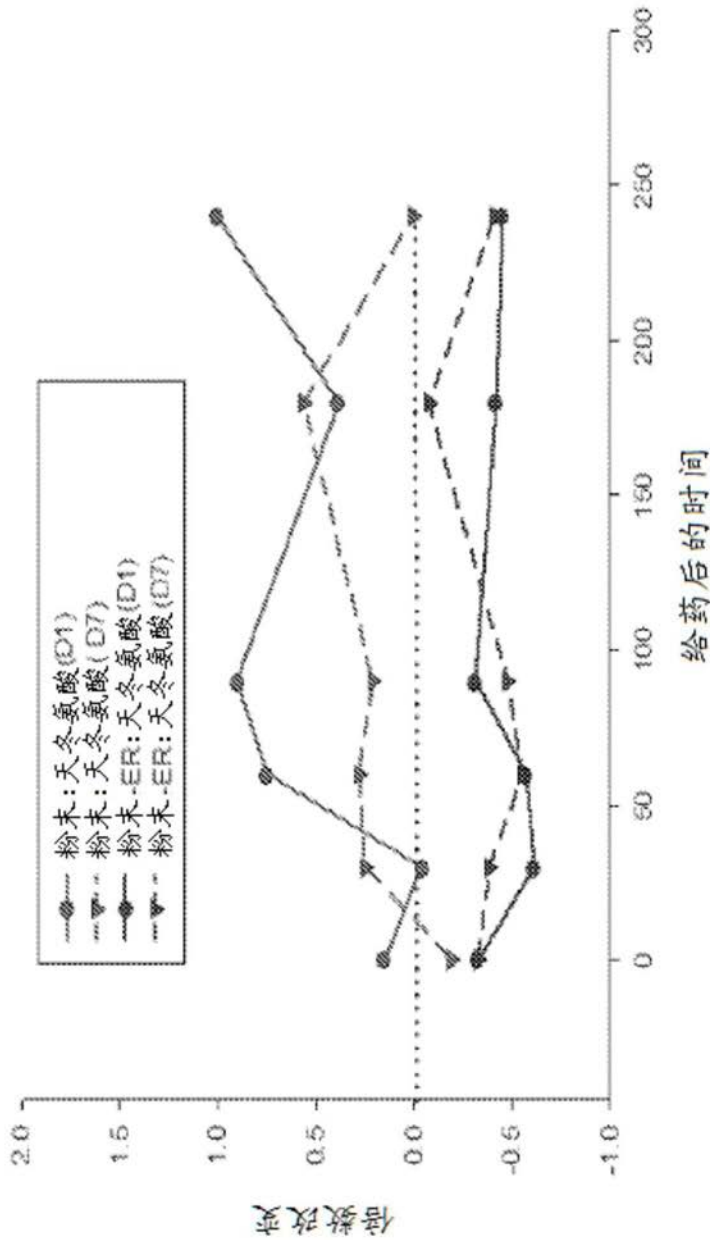


图36

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,谷氨酸代谢物的PK
(相对于油给药的倍数改变)

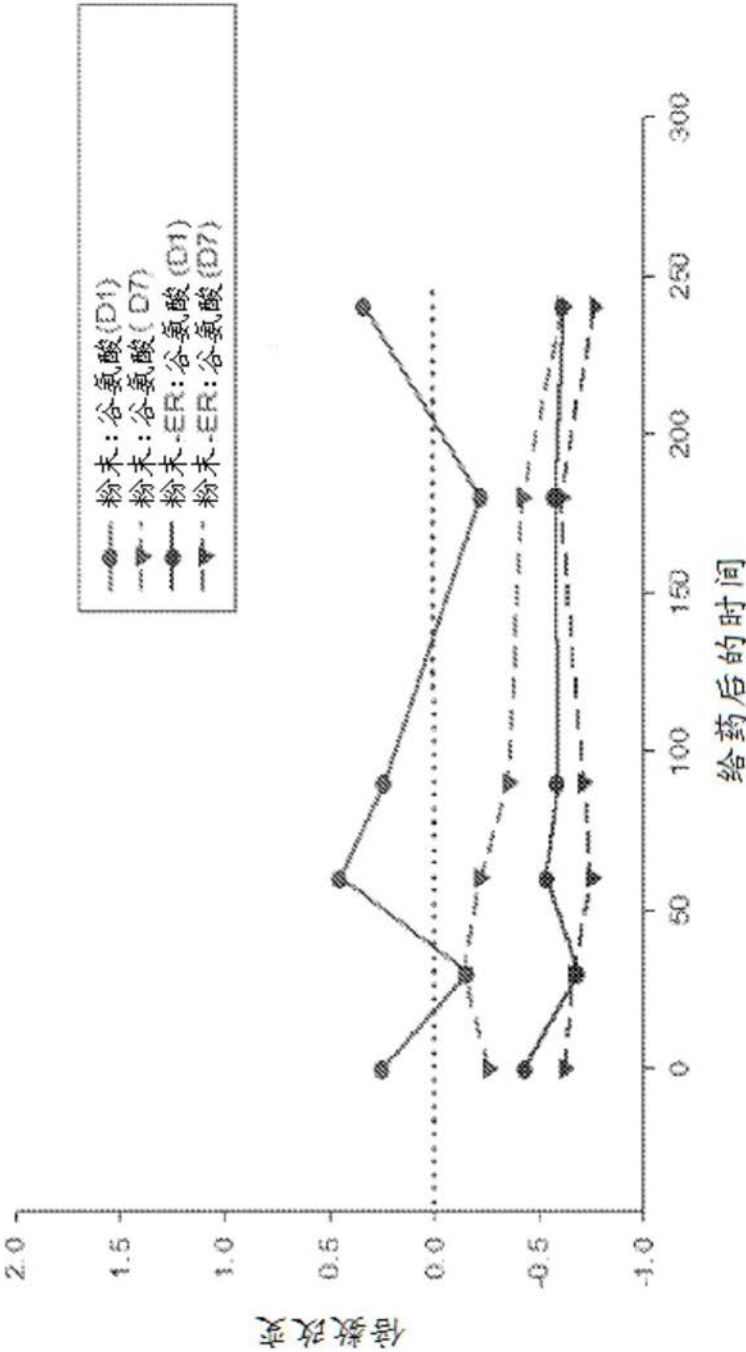


图37

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,丙氨酸代谢物的PK
(相对于油给药的倍数改变)

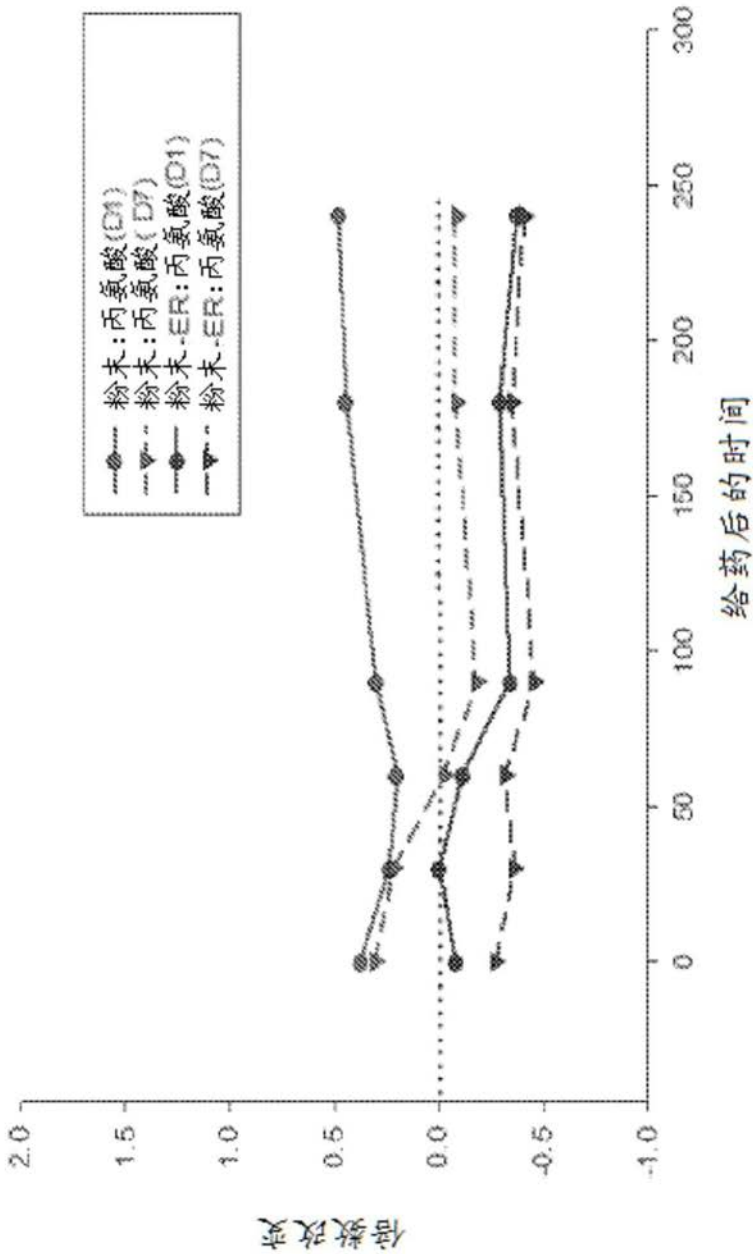


图38

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后, 3-羟基丙酸代谢物的PK (相对于油给药的倍数改变)

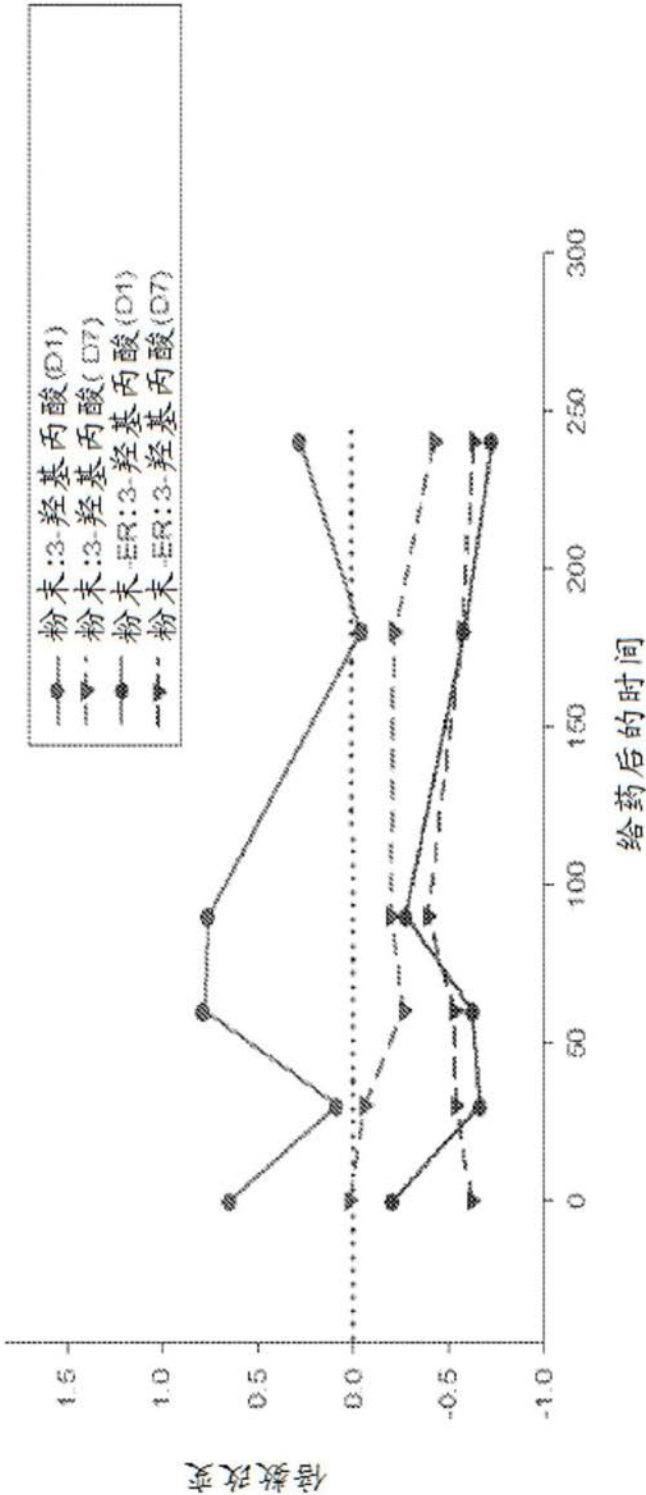


图39

在第1天和第7天对雄性和雌性小型猪给药三庚酸甘油酯粉末和粉末-ER后,丙酰甘氨酸代谢物的PK
(相对于油给药的倍数改变)

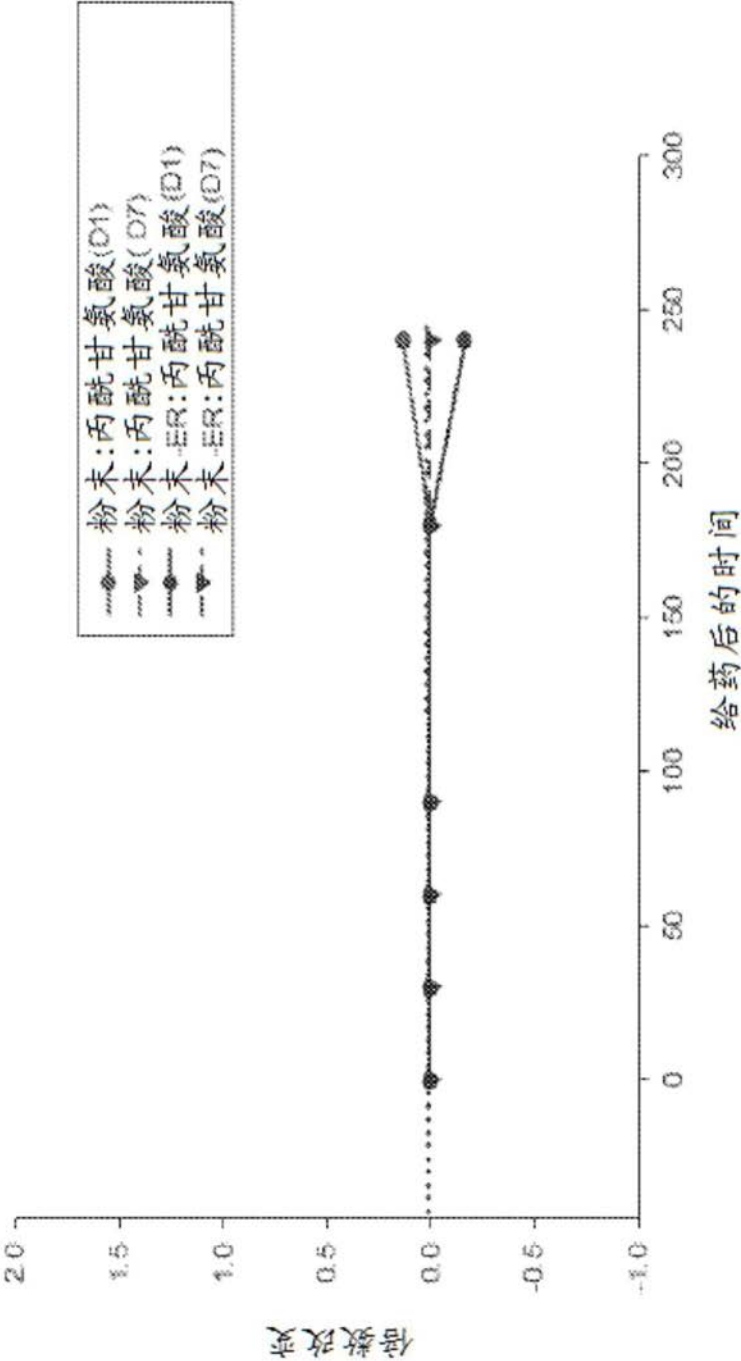


图40